

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

THESE

N°

876

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Ephrem ASFAOU

*Assistant dans le Service Universitaire de Chirurgie
de l'Hôpital Cantonal de Lausanne*

Né le 26 Mai 1933, à ADDIS-ABEBA (Ethiopie)

Présentée et soutenue publiquement le

**TUMEURS CARCINOÏDES
DU TUBE DIGESTIF**

(Présentation de 24 observations)

Président : Monsieur J. PATEL (Professeur)

DACTYLO - SORBONNE

8, Rue Casimir - Delavigne

PARIS-VI•

1965

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:-

Année 1965

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Ephrem ASFAOU

Assistant dans le Service universitaire
de Chirurgie de l'Hôpital Cantonal de
Lausanne

Né le 26 mai 1933 à ADDIS-ABEBA (Ethiopie)

--:-

Présentée et soutenue publiquement
le

--:-

TUMEURS CARCINOÏDES

DU TUBE DIGESTIF

(Présentation de 24 observations)

--:-

Président : Monsieur J. PATEL (Professeur)

--:-

DACTYLO-SORBONNE

8, rue Casimir Delavigne

PARIS

1965



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BINET (L),
 BULLIARD (H), CADENAT (F), CATHALA (J), CHABROL (E),
 CHAILLEY-BERT (P), DEBRE (R), FEY (B), GALLIARD (H),
 GAUDART d'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), HALPHEN
 (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LAROCHE (G), LAVIER (G),
 LELONG (M), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MATHIEU (P),
 MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), PASTEUR VALLE-
 RY-RADOT (P), PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDELIEVRE (R),
 QUENU (J), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A),
 TANON (L), VERNE (J).

DOYEN M. BROUET (G)

1er ASSESSEUR M. BARGETON (D)

2e ASSESSEUR M. CASTAIGNE (P)

I - PROFESSEURS

1°- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	MALMEJAC (J)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
	{ BUGNARD (L)
Biophysique médicale	{ DOGNON (A)
	{ DJOURNO (A)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	COURY (Ch)
Histologie	GIROUD (A)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	DEROBERT (L)
Microbiologie (bactér. et virol.)	FASQUELIE (R)
Parasitologie	BRUMPT (L)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)
Pathologie exotique	N...

MM.

Pathologie exp. et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	{ LAROCHE (Cl.)
	BRICAIRE (H)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Path. et Thér. générale	DEPARIS (M)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	{ BARGETON (D)
	PARROT (J)
Phys. et Path. obstétricale	LEPAGE (F)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Tech. chir. et Chir. exp.	CAUCHOIX (J)
Thérapeutique	CONTE (M)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M)

b) Professeurs à titre personnel

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G)
Biochimie médicale	{ DESGREZ (P)
	POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J)
Physiologie	DEJOURS (P)
Physique médicale	{ KELLERSHOHN (L)
	GOUGEROT (L)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirurgicale	REDON (H)	
Clinique cardiologique	SOULIE (P)	
Cliniques chirurgicales	{ Beaujon	LORTAT-JACOB(J.L)
	{ Cochin	LEGER (L)
	{ Hôtel-Dieu	PATEL (J)
	{ Saint-Antoine	GOSSET (J)
	{ Salpêtrière	SICARD (A)
	{ Tenon	OLIVIER (Cl)
Clin. de Chir.inf. et orth.	FEVRE (M)	
Clin.chir.orth. et traumatol.	MERLE d'AUBIGNE (R)	
Clin.de chir.cardio-vasculaire	DUBOST (Ch.)	
Clin. de Chir.pleuro-pulmonaire	MATHEY (J)	
Clinique endocrinologique	DECOURT (J)	
Clinique de Génétique Médicale	LAMY (M)	
Clinique gynécologique	HUGUIER (J)	
Clin.des mal. cut. et syphil.	DEGOS (R)	

MM.

mm.

Clin. des mal. des enfants	TURPIN (R)	
Clin. des maladies infectieuses	MOLLARET (P)	
Clin. des mal. ment. et de l'encéph.	DELAY (J)	
Clin. des maladies métaboliques	HAMBURGER (J)	
Clinique des maladies du sang	BERNARD (J)	
Clin. des mal. du système nerveux	CASTAIGNE (P)	
{ Broussais	LENEGRE (J)	
{ Broussais	MILLIEZ (P)	
{ Sainte-Anne	BOUDIN (G)	
Cliniques	Cochin	BROUET (G)
médicales	Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
	Lariboisière	SEZE (S.de)
	Pitié	DREYFUS (G)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R)
Clin.d'hydrologie et climatologie	DEBRAY (Ch)	
Clin.méd. inf. de pédiatrie sociale	MARIE (J)	
Clinique méd. propédeutique	JUSTIN-BESANÇON(L)	
Clin.méd.soc. du diabète sucré et des maladies de la nutrition	DEROT (M)	
Clinique de neuro-chirurgie	DAVID (M)	
Clinique neurologique	GARCIN (R)	
Cliniques	{ Baudelocque	LACOMME (M)
obstétricales	{ Foch (Suresnes)	MERGER (R)
Clin.obst. et gynécologique	VARANGOT (J)	
Clinique ophtalmologique (Hôtel Dieu)	OFFRET (G)	
Clin.oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)	
Clin.de péd. et de puériculture	THIEFFRY (S)	
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E)	
Clin.de neuro-psychiatrie infantile	MICHAUX (L)	
Clin. de rhumat. méd. et soc.	COSTE (F)	
Clinique stomatologique	DECHAUME (M)	
Clinique thérapeutique chirurgicale	ROUX (M)	
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A)	
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)	
Clinique urologique	ABOULKER (P)	
Clinique traumatologique	PADOVANI (F)	
Séméiologie médicale	DOMART (A)	
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F)	
Séméiologie traumatique et orth.	JUDET (R)	
Clinique urologique	COUVELAIRE (R)	
Hygiène et clin.de la 1ère enfance	LAPLANE (R)	

b) Professeurs à titre personnel

MM.

Hydrologie et Climatologie	GIBERTON (A)
Maladies infectieuses	BASTIN (R)
	{ AZERAD (E)
	{ BOUR (H)
	{ LAMBLING (A)
Médecine	{ LHERMITTE (F)
	{ PEQUIGNOT (H)
	{ PERRAULT (M)
	{ SIGUIER (F)
	{ WORMS (R)
Oto-rhino-laryngologie	MADURO (R)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B)
Rhumatologie	DELBARRE (F)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS
AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES
AGREGES

MM.

	{ GILLOT (C)
	{ CABROL (C) Pr.s.ch.
Anatomie	{ COUINAUD (C)
	{ HUREAU (J)
	{ GAUTHIER-VILLARS
	{ (Mlle P) Pr.s.ch.
	{ ABELANET (R)
Anatomie pathologique	{ CHOMETTE (G)
	{ GOUYGOU (Ch) Pr.s.ch.
	{ NEZELOFF (Ch)
	{ ORCEL (L)
	{ PAILLAS (J)
	{ N. du BOUCHET (Mme)
Anesthésiologie	{ KERN (E)
	{ VOURE'H (G) Pr.s.ch.
	{ BARBIER (P) Pr.s.ch.
	{ CHRISTOL (D) Pr.s.ch.
Bactériologie	{ DAGUET (G)
	{ LE MINOR (L)
	{ TOURNIER (P)
	{ BAULIEU (Et.) M.conf.
Biochimie Médicale	{ BOURILLON (R)
	{ DREYFUS (J.-Cl.)

	{ CARTIER (P)pr.s.ch.
	{ CORNILLOT (P)
	{ GONNARD (P)pr.s.ch.
Biochimie médicale	{ JEROME (H)
	{ KRUH (J)
	{ LEGRAND (J.Cl.)
	{ NORDMANN (J)
Biologie appliquée à l'Educa- tion Physique et aux Sports	PLAS (F)
	{ BENHAMOU (J.P)
Biologie médicale	{ BOIVIN (P)
	{ HARTMANN(L)pr.s.ch.
	{ BOIRON (M)
Carcinologie	{ DENOIX (P)
	{ MATHE (G)
	{ SELIGMANN (M)
Cardiologie	HATT (P.Y)
	{ CIVATTE (J)
Dermato-syphiligraphie	{ DUPERRAT (B)pr.s.ch.
	{ HEWITT (J)
	{ TOURAINE (R)
	{ HEITZ(F)m.conf.
Electro-Radiologie	{ LEDOUX-LEBARD(G)
Embryologie	ROUX (Ch)
	{ BESSIS (M)
Hématologie	{ BILSKI-PASQUIER(G)pr.s.ch.
	{ DAUSSET (J)
	{ DUHAMEL (G)
	{ COUJARD(R)pr.s.ch.
	{ DA LAGE
Histologie	{ MAROIS (M)
	{ RACADOT(J)pr.s.ch.
	{ SCHRAMM (B)
	{ BESANÇON (F)
Hydrologie	{ CORNET (A)
	{ BLANCHER (G)
Hygiène	{ CORRE-HURST(Mme L)
	{ ROUSSEL (A)
	{ SAPIN-JALOUSTRE(H)
	{ DUPONT (V).
Maladies infectieuses	{ LISSAC (J)
	{ RAPIN (M)

MM.

Maladies métaboliques	(ANTOINE (B) CROSNIER (J) RICHET (G) SEBAOUN (J)
Médecine légale	(BOURGUIGNON (A) FOURNIER (E) GUENIOT (M) HADENGUE (A)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B)
Neuro-Psychiatrie	(CAMBIER (J) CATHALA (H) ESCOUROLLE (R) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J) LEREBoullet (J) PICHOT (P) TARDIEU (G)
Obstétrique	(GRANJON (A) HERVET (E) LE LORIER (G) LEVY (J) LEWIN (D) MUSSET (R) ROBEY (M) SENEZE (J) SUREAU (C) TCHOBROUTSKY (Mme C) THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	(AUVERT (Mme B) BREGEAT (P)Pr.s.ch. DUBOIS (A) FONTAINE (Mme M) SARAUX (H)
Orthopédie	(DUPARC (J) MAURER (P) MEARY (R) POSTEL (M) RAMADIER (J)

Oto-rhino-laryngologie	(	DEBAIN (J)
	(	PIALOUX (P)
	(	SERGENT (H)
Parasitologie	(	GOLVAN (Y)
	(	HO THI SANG (Mlle)
	(	LAPIERRE (J)
Pathologie Chirurgicale	(	BARCAT (J)
	(	BINET (J.-P.)
	(	BLONDEAU (Ph)
	(	CERBONNET (G)
	(	CHATELIN (C.L.)
	(	DAUTRY (P)
	(	DEMIRLEAU (J)
	(	DUBOST (Cl)
	(	FAUREL (J)
	(	FLABEAU (F)
	(	GALEY (J.-J.)
	(	GARBAY (M)
	(	GARNIER (H)
	(	GAUDARD d'ALLAINES (Cl de)
	(	GERMAIN (A)
	(	LATASTE (J)
	(	LOYGUE (J)
	(	MAILLARD (J.-N.)
	(	MERCADIER (M)
	(	NATALI (J)
Pathologie exotique	(	PELLERIN (D)
	(	PERROTIN (J)
	(	PREMONT (M)
	(	ROBERT (H)
	(	THOMERET (G)
Pathologie expérimentale	(	VAYSSE (J)
	(	SCHNEIDER (J)
	(	BERTHAUX (P)
	(	COTTENOT (F)
	(	LOEPER (J) Pr.s.ch.
Pathologie médicale	(	MAURICE (J)
	(	MIKOL (Cl)
	(	PAUPE (J.-R.)
	(	ACAR (J)
	(	AUQUIER (L)
	(	AUSSANNAIRE (M)
	(	BEAUMONT (J.-L.)
	(	BERNIER (J.-J.)

	(BOUVIER (J)
	{ BOUVRAIN (Y)
	{ BRISSAUD (H)
	{ BROCARD (H)
	{ BUGE (A)
	{ CANIVET (J)
	{ CARLOTTI (J)
	{ CATINAT (J)
	{ CHRETIEN (J)
	{ CLOAREC (M)
	{ COBLENTZ (B)
	{ CONTAMIN (F)
	{ DEBRAY (J)
	{ ETIENNE (J.-P.)
	{ FREZAL (J)
	{ FRITEL (D)
	{ FUNCK-BRENTANO (J.-L.)
	{ GRIVAUUX (M)
Pathologie Médicale	{ HAZARD (J)
	{ HENNEQUET (A)
	{ HIMBERT (J)
	{ HOUSSET (E)
	{ LAGRUE (G)
	{ LESOBRE (R)
	{ LEVEQUE (B)
	{ MACREZ (C)
	{ MOREAU (L)
	{ NENNA (A)
	{ NICK (J)
	{ POULET (J)
	{ ROYER (P)
	{ TCHERDAKOFF (Ph)
	{ THIBAUT (Ph)
	{ TOURNEUR (R)
	{ VILLIAUMEY (J)
	{ WOLFROMM (R) Pr.
	(ALAGILLE (D)
	{ ALISON (J)
	{ CANLORBE (P)
	{ GORIN (R)
	{ LAFOURCADE (J)
Pédiatrie-Puériculture	{ LEPERCQ (G)
	{ LESTRADET (H)
	{ MALLET (R)
	{ MINKOWSKY (A)
	{ MOZZICONACCI (P)
	{ POLONOVSKI (C)

	(REY (J)
	(RIBIERRE (M)
Pédiatrie-Puériculture	(ROSSIER (A)
	(VIALATTE (J)
	(MANDE (R)
Pharmacologie	(BOISSIER (J)
	(LECHAT (P)
	(BARRES (G)
	(DURAND (J)
	(GIRARD (F) M.conf.
Physiologie	(HUGELIN (A) Pr.s.ch.
	(LAURENT (D)
	(SCHERRER (J) Pr.
	(VASSEUR (B)
	(CHANTEUR (J)
	(COURSAGET (J)
Physique médicale	(GREMY (F) Pr.s.ch.
	(MILHAUD (G)
	(PAGES (J.-Cl.)
	(PELLERIN (P)
	(ROUCAYROL (J.C.) Pr.s.ch.
	(TUBIANA (M) Pr.
	(DECROIX (G)
	(ISRAEL (L)
Pneumo-phtisiologie	(RENAULT (P)
	(SORS (Ch.)
	(MEYER (A) Pr.
	(DENIKER (P)
Psychiatrie infantile	(DUCHE (D)
	(FLAVIGNY (H)
	(DUBOST (J)
Radiologie médicale	(LEFEBVRE (J)
	(MICHEL (J.-R.)
Rhumatologie	(MASSIAS (P)
	(CAUHEPE (J)
	(CERNEA (P)
	(CHAPUT (Mme A)
Stomatologie	(m.conf. agr.
	(CREPY (Cl.)
	(FLEURY (R)
	(GRELLET (M)
	(CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	(FOUET (P)
	(LABET (R)
	(MARCHE (J)
	(AUVERT (J)
Urologie	(MOULONGUET (A)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

MM.

Anatomie	DEBEYRE (J) Pr.
Clinique chirurgicale	VERNE (J.M.) Pr.
Clinique médicale	RAMBERT (P) Pr.
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J) MORIN (P) MAYER (M)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P)
Clin. péd. et puériculture	LAPLANE (R) Pr.
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R) Pr.

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES
UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) Pr.s.ch.

V - PROFESSEURS CHARGES DE COURS D'HYGIENE
SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE { BOLTANSKY (E)
LAUNAY (C)

Secrétaire général de la Faculté	M LENA (J)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G)
Conservateur en chef de la Bibliothèque	{ M le Docteur HAHN (A)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	{
Conservateurs	{ DUMAITRE (P) Mlles LE NOIR (G) QUIEVREUX (E)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J), FORGET (F) Mlle LAURENT (H), Dr SCHILLER (J)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

A MA MERE

A MA GRAND MERE

A MA SOEUR

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur Jean PATEL

Professeur de Clinique Chirurgicale à
la Faculté de Médecine de Paris
Chirurgien de l'Hôtel-Dieu
Membre de l'Académie de Chirurgie
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette
thèse

Hommage respectueux

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur Jean PATEL

Professeur de Clinique Chirurgicale à
la Faculté de Médecine de Paris
Chirurgien de l'Hôtel-Dieu
Membre de l'Académie de Chirurgie
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette
thèse

Hommage respectueux

Nous tenons à exprimer nos sentiments de
profonde reconnaissance

A Monsieur le Professeur F. SAEGESSER

Professeur de la Chaire de Pathologie
Chirurgicale de la Faculté de Méde-
cine de Lausanne

Professeur du Service universitaire
de Chirurgie de l'Hôpital Cantonal
de Lausanne

Qui est à l'origine de ce
travail, qu'il a inspiré
et dirigé par ses conseils
plus que précieux

Le Professeur SAEGESSER est
notre Maître ; il a guidé
nos premiers pas en Chirur-
gie et il continue avec
beaucoup de générosité à
parfaire notre formation
dans cette discipline

Qu'il trouve ici le témoignage
de notre fidèle attachement

Nous remercions
Le Docteur J.R. HOFSTETTER

De la Policlinique Médicale de Lausanne

Qui a eu l'amabilité de
nous passer deux observa-
tions personnelles parti-
culièrement intéressantes

Notre reconnaissance va également

Au Docteur F. VULLIET

Ainsi qu'à toutes les personnes

Qui nous ont apporté leur
aide précieuse et géné-
reuse pour la réalisation
de ce travail

TUMEURS CARCINOÏDES
DU TUBE DIGESTIF

(Présentation de 24 observations)

-:-:-:-

INTRODUCTION

-:-

Les carcinoïdes sont connus depuis fort longtemps. Ce sont des tumeurs très répandues dans l'organisme : tube digestif, bronches, ovaires, testicules.

A dessein, notre travail se limite aux carcinoïdes du tube digestif. Il comprend deux parties.

Dans la première partie, nous avons réuni les généralités : après avoir évoqué assez rapidement l'historique, nous avons traité successivement l'anatomopathologie, l'étude de la sérotonine, puis la clinique du syndrome carcinoïdien, les différentes localisations des carcinoïdes et leurs particularités. Enfin, pour terminer, nous avons essayé de dégager les lignes générales du traitement.

La seconde partie est consacrée à l'étude de nos cas personnels : présentation de 24 observations de carcinoïdes du tube digestif, soignés dans le Service universitaire de chirurgie du Professeur F. SAEGESSER de l'Hôpital Cantonal de Lausanne, suivie d'un commentaire.

-:-

DEFINITION

-:-

LES TUMEURS CARCINOIDES

Ce sont des tumeurs rares, évoluant lentement, d'allure bénigne, mais qui peuvent être à l'origine de métastases multiples, hépatiques, en particulier. Elles se rencontrent surtout dans le tube digestif, le plus souvent dans les dernières anses iléales et dans l'appendice. On les trouve également dans les bronches, les ovaires, et les testicules (tumeurs tératoïdes).

Elles se développent aux dépens des cellules de Kultschitzky particulièrement nombreuses dans les cryptes des organes de Lieberkühn. Ce sont des tumeurs sécrétantes, produisant de la sérotonine dont l'hyperproduction dans certaines conditions est à la base d'un ensemble de phénomènes cliniques groupés sous le nom de "syndrome carcinoïdien" ou syndrome de Thorson-Biörk ou encore carcinoïdose.

-:-

HISTORIQUE

-:-

L'histoire des tumeurs carcinoïdes se divise en deux périodes :

1. La première période pendant laquelle la tumeur est considérée comme une simple néoformation siégeant sur un viscère creux. Les accidents dus à sa présence sont des accidents cliniques, sans personnalité, souvent tardifs, de caractère mécanique.

2. Dans la seconde période, les manifestations générales conférant à l'affection un aspect bien particulier, sont considérées comme la conséquence d'une hypersécrétion endocrinienne du tissu tumoral et de ses métastases.

I - Première période

Les anatomo-pathologistes ont remarqué, il y a longtemps, au cours d'autopsies systématiques, l'existence de petites tumeurs jaunes de la sous-muqueuse intestinale.

- En 1888, LUBARSCH les décrit sous le nom de petit carcinome du tube digestif.

- En 1907, OBERNDORFER créa le terme de carcinoïde pour bien marquer la différence entre cette petite lésion en apparence bénigne et le cancer (MOULONGUET).

- En 1914, P. MASSON fait l'étude anatomo-pathologique détaillée des tumeurs carcinoïdes. Il indique la méthode permettant d'en faire

l'identification histologique certaine : cet auteur montre que les cellules de Kultschitzky des carcinoïdes avaient la propriété de réduire le nitrate d'argent ammoniacal et qu'elles se présentaient comme de petites cellules "sphériques ou polygonales" par pression réciproque, disposées en cordons anastomosés ou en acini, dont le pôle basilaire était bourré de granulations noires. Il les appela "tumeurs argentafines".

Au début, on les observe surtout dans l'appendice, puis on ne tarda pas à en découvrir aussi dans l'intestin grêle, voire dans tout le tube digestif (oesophage exclu) et même en dehors de cet appareil.

Cependant, longtemps les tumeurs carcinoïdes resteront des découvertes de chirurgiens ou d'anatomo-pathologistes : découvertes fortuites lors d'une appendicectomie ou d'une laparotomie pour un syndrome de Koenig ou intervention à la suite d'accidents occlusifs par sténose ou par invagination dues aux carcinoïdes, ou encore pour une tumeur abdominale.

Ainsi se constituait petit à petit le tableau clinique de cette curieuse affection.

Pendant ce temps, les anatomo-pathologistes s'intéressaient à l'histogénèse de ces petites tumeurs sous-muqueuses. Ils découvrirent qu'elles prenaient naissance aux dépens de cellules de Kultschitzky qui sont nombreuses dans le fond des glandes de Lieberkühn ; et surtout ils constatèrent que ces tumeurs, dont l'évolution paraissait bénigne, donnaient des métastases et qu'elles étaient souvent la cause de mort par généralisation ou par défaillance cardiaque. Le nombre des observations continuait de s'accroître et, dès 1931, on en dénombrait plus de 100.

Cependant, le diagnostic clinique de ces tumeurs paraissait irréalisable jusqu'à ces der-

nières années.

En vérité, on peut retrouver dans la bibliographie des observations qui nous montrent que certains cliniciens avaient déjà noté la relation entre tumeur carcinoïde et certains troubles généraux.

En 1931, A.J. SCHOLTE d'Amsterdam publiait un cas groupant "un angiome télangiectasique" de la peau, avec endocardite chronique droite et un carcinoïde malin avec métastases hépatiques siégeant à 50 cm de la valvule de Bauhin. Ce cas présentait au complet tous les symptômes du syndrome carcinoïdien, mais SCHOLTE, bien qu'ayant envisagé l'existence d'un lien entre ces différentes manifestations, a conclu à l'existence de trois maladies différentes : une angiomatose, une endocardite chronique et un carcinoïde malin de l'iléon.

En 1943, MILLMAN présentera l'observation d'une femme de 44 ans groupant une sténose tricuspидienne et une sténose pulmonaire compliquant un carcinoïde de l'intestin avec métastases hépatiques. Lui non plus ne fera pas la relation de cause à effet.

MOULONGUET en 1942, puis DELARUE et MOUTIER en 1944, publient des études détaillées du syndrome carcinoïdien. Mais c'est en 1952, à la suite de travaux suédois et suisses, que l'étude des carcinoïdes prend une orientation nouvelle et décisive.

II - Deuxième période

Le carcinoïde = tumeur endocrine

En 1952, GUNNAR, BIORK, AXEN et Ake THORSON de Malmö publièrent dans l'American Heart Journal un article sous le titre "Cyanose inhabituelle chez un garçon présentant une sténose pulmonaire congénitale et une insuffisance tricuspидienne. Issue fatale après angiographie". Il s'agissait de l'histoire d'un

jeune homme de 19 ans soigné pendant longtemps pour un asthme bronchique et qui présentait un exanthème, des signes d'atteinte cardiaque et qui décéda lors de l'angiographie. L'autopsie montra une sténose de l'artère pulmonaire, une insuffisance tricuspidiennne avec épaississement des valvules et un gros foie bourré de métastases. L'origine de ces métastases était une petite tumeur de l'intestin grêle qui se révéla être un carcinoïde malin.

Ces signes ressemblent à ceux observés dans les cas de SCHOLTE et de MILLMAN. Mais les auteurs suédois ont le mérite d'avoir établi la relation entre la tumeur intestinale et les métastases hépatiques d'une part, et les troubles vasomoteurs et les atteintes du coeur d'autre part. Ils admettent depuis lors l'association clinique entre la tumeur du tube digestif et le syndrome endocrinien. En un mot, de ces éléments disparates, ils ont fait une maladie : la carcinoïdose.

A la même époque, en 1953, et sans connaître les travaux des auteurs suédois, ISLER et HEDINGER de Zurich, publièrent 3 cas de carcinoïde du grêle avec métastases en particulier hépatiques, une endocardite chronique du coeur droit avec sténose pulmonaire et insuffisance tricuspidiennne. Ils tiraient les mêmes conclusions que les Suédois à savoir que les diverses constatations observées : tumeur carcinoïde du grêle, troubles vasomoteurs, atteintes cardiaques, formaient un ensemble particulier de symptômes de la même maladie.

Dès lors, notre connaissance du carcinoïde s'élargit rapidement : d'affection isolée et localisée, elle devint un syndrome général au tableau clinique précis. Il restait à établir le rapport entre la tumeur elle-même et ses manifestations à distance.

Dès 1953, O.L. JUNG signalait que les désordres cutanés d'origine vasomotrice pouvaient être causés par des substances vasotropes pro-

duites par le carcinoïde : on évoqua aussitôt l'entéramine ou sérotonine dont on savait depuis VIALLI et ERSPAMER qu'elle provenait des cellules de Kultschitzky de la muqueuse intestinale. C'est ERSPAMER qui, le premier, isola à partir de la muqueuse fundique de l'estomac de Lapin une substance qu'il appela entéramine. Il la découvrit plus tard dans divers organes : intestin grêle, rate, etc...

Or, LEMBECK en 1953 obtenait d'un matériel carcinoïde digestif recueilli après la mort 2,5 mg d'hydroxytryptamine (5-HTP) par gramme de tissu tumoral frais ; RATZENHOFER, de son côté, put en extraire 1,5 mg/g d'un carcinoïde appendiculaire.

En 1954, THORSON et coll. montrent que les lésions vasculaires périphériques et les lésions cardiaques droites n'apparaissent que lors d'une sécrétion abondante et durable de 5-HTP.

En 1954, B. PERNOW et J. WALDENSTROM démontrent la présence de substance analogue à la 5-HTP dans le sang et les urines de malades atteints de carcinoïde. La présence de quantité élevée d'acide 5-hydroxy-indol acétique (5-HIAA) chez des sujets atteints de tumeurs argentaffines est confirmée par PAGE et coll.. Enfin, la technique de dosage de la sérotonine et de son métabolite 5-HIAA est précisée par UDENFRIEND.

PERNOW et WALDENSTROM écrivent alors : "la présence dans le sang de sérotonine et de son métabolite le 5-HIAA dans les urines est un élément valable de diagnostic dans les cas de tumeur carcinoïde maligne ; cette constatation peut être comparée aux élévations des taux de la phosphatase acide dans le cancer de la prostate, de la noradrénaline et de l'adrénaline dans le phéochromocytome et des gonadotrophines dans les chorio-épithéliomes".

Dès lors, des cas sont signalés en Angleterre, en France, en Allemagne, aux Etats-Unis. La lis-

te en est longue et fastidieuse ; nous en citerons quelques-uns au cours de ce travail.

De nos jours, le problème que posent encore les carcinoïdes est celui de leur traitement. Diverses substances, antagonistes de la sérotonine, furent utilisées sans succès. L'action des isotopes radioactifs sur les métastases inaccessibles à la chirurgie demeura médiocre. La radiothérapie et les antimitotiques ne sont pas plus efficaces. Seuls la chloropromazine et le désénil atténuent les effets secondaires (flushes, diarrhées) de la maladie qui évoluera vers la mort.

On ne meurt le plus souvent pas de la tumeur elle-même, mais de ses conséquences : métastases hépatiques, voire généralisation et surtout insuffisance cardiaque.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

-:-

ASPECT MACROSCOPIQUE

Il s'agit d'une petite tumeur bien délimitée, arrondie, localisée dans la sous-muqueuse siégeant fréquemment dans l'iléon terminal ; mais elle peut se voir tout le long du tube digestif (de l'estomac au rectum), sur le pancréas et sur la vésicule. Elle est essentiellement sous-muqueuse. La muqueuse qui la recouvre est parfaitement intacte. Il en est généralement de même des autres tuniques de la paroi intestinale à savoir la couche musculaire et la séreuse.

A la coupe, ce nodule sous-muqueux a une consistance ferme, sa couleur est jaune. Souvent unique, il n'est pas rare de rencontrer de nombreux nodules tumoraux évoluant simultanément sur l'iléon. Cependant, cet aspect nodulaire n'est pas constant et il arrive que la tumeur carcinoïde soit ulcérée en surface, voire cratériforme ou qu'elle prenne l'aspect d'un polype sessile, d'une tumeur légèrement végétante ou d'une virole scléreuse réduisant considérablement la lumière intestinale.

Ces derniers aspects sont rares mais non exceptionnels.

La rétraction du mésentère en regard de la tumeur est une altération particulière, pathognomonique de la tumeur carcinoïde. Le mésentère infiltré, épaissi, rétracté, plie l'anse intestinale en une boucle à angle aigu. La bou-

cle est encore plus fermée si la tumeur siège sur le bord mésentérique de l'intestin. Quand elle est située sur le bord libre de l'intestin, son intussusception entraîne la séreuse qui est ombiliquée à son niveau.

Dans l'un comme dans l'autre des cas, la boucle ainsi formée joue le rôle principal dans le mécanisme des accidents occlusifs.

LES METASTASES

La tumeur est en général accompagnée de ganglions mésentériques métastatiques. Parfois, ce sont de minuscules nodules juxta-intestinaux, isolés, à peine visibles à l'oeil nu ; parfois plus nombreux, ces amas ganglionnaires sont accolés à la tumeur intestinale, sans séparation nette ; parfois, enfin, les ganglions échelonnés le long des vaisseaux remontent jusqu'à la racine du mésentère. Ces ganglions sont jeunes comme la tumeur elle-même, fermes, de volume variable pouvant atteindre celui d'une noix.

Les ganglions pré-aortiques sont envahis comme second relais avant la généralisation et surtout avant l'envahissement hépatique, stade important dans le processus d'installation du syndrome carcinoïdien.

ASPECT MICROSCOPIQUE

Au microscope, les carcinoïdes sont formés de petites cellules cubiques ou polygonales, typiques, disposées en nids. Leurs noyaux sont arrondis, sans mitose ni monstruosité. Leur cytoplasme est clair avec des vacuoles. Il contient des granulations colorables en noir par les sels d'argent et de chrome. Leur disposition en nids les a fait comparer aux naevus cutanés ; leurs propriétés tinctoriales leur ont valu la dénomination de "tumeurs argentafines", ou "entérochromaffines".

Souvent, toutes les tuniques intestinales sont infiltrées par les amas et cordons de cellules épithéliales qui sont cependant toujours plus nombreuses dans la sous-muqueuse où elles sont disposées en véritables thèques. Les cordons cellulaires s'amenuisent dans la musculuse et la séreuse ; des groupes essaient dans le mésentère au voisinage de la tumeur primitive, envahissant la gaine adventicielle d'un nerf. Les vaisseaux sanguins peuvent aussi être envahis électivement, notamment les interstices entre leurs tuniques. On a rencontré des cellules argentaffines dans les lymphatiques.

Plus importantes encore sont les réactions des différents tissus de la paroi intestinale au voisinage de la tumeur carcinoïde. Celle-ci paraît en effet faciliter les hyperplasies du tissu élastique : les fibres musculaires lisses sont plus nombreuses, leurs faisceaux plus épais ; hyperplasie des faisceaux nerveux évoquant les neurocarcinoïdes appendiculaires de Masson ; il en est de même du tissu conjonctif qui est particulièrement abondant surtout dans les carcinoïdes scléreux.

EXTENSIONS

-:-

EXTENSION LOCALE, REGIONALE ET A DISTANCE

Des groupes néoplasiques s'amenuisent dans la couche musculaire, la séreuse, et essaient dans le mésentère au voisinage de la tumeur primitive.

Extension de la tumeur autour et dans la gaine adventicielle d'un nerf. Les vaisseaux peuvent être touchés, envahissement électif, notamment, des interstices entre leurs tuniques. On a rencontré des cellules néoplasiques dans les lymphatiques, parfois envahissement du foie par des métastases ; on trouve des métastases pulmonaires, cardiaques et dans le cerveau.

En somme, nous serions enclins à considérer les tumeurs carcinoïdes comme de véritables tumeurs malignes. Cependant, l'aspect très typique des cellules sans mitose, sans anarchie ni monstruosité nous empêche de faire une conclusion trop hâtive.

D'autre part, il faut noter un fait important de l'histologie des carcinoïdes : c'est la similitude absolue entre les carcinoïdes bénins et ceux qui donnent des métastases ganglionnaires et hépatiques, et qui peuvent de ce fait entraîner la mort. Même aspect typique des cellules, mêmes affinités tinctoriales pour les sels d'argent. Rien ne permet à l'histologiste de faire, sur la seule vue d'une coupe de tumeur intestinale, un diagnostic de malignité.

NATURE DES TUMEURS CARCINOIDES

Plusieurs opinions s'affrontent :

Pour MASSON, les carcinoïdes sont des tumeurs endocrines, des "paragangliomes". Pour d'autres, il s'agit d'épithéliomas de type spécial, mais de même nature que les autres néoplasies bénignes ou malignes développées au niveau des intestins. Mais tout le monde s'accorde pour dire que les carcinoïdes dérivent d'une cellule différenciée des glandes intestinales : la cellule de Kultschitzky. Il s'agit de trouver la nature de cette cellule. Elle est jaune, colorable par l'argent ammoniacal et les sels de chrome (SCHMIDT, CIACCO). Elle existe tout le long du tube digestif, plus fréquente au niveau de l'iléon ; on la voit au fond des cryptes des glandes de Lieberkühn. Elle est en forme de bouteille, renflée dans sa partie infranucléaire, remplie de granulations jaunes. Le reste du cytoplasme est clair, peu colorable par les colorants usuels.

Son rôle est diversement interprété.

Pour MASSON, il s'agit d'un élément migrateur appartenant au système nerveux autonome du tube digestif. C'est un neuro-entoderme ; l'ensemble de ces neuro-entodermes forme un paragangliome annexé à l'intestin. Là s'arrêtent nos connaissances actuelles.

NATURE DE LA SECRETION DES CARCINOIDES

CIACCO pensait que les carcinoïdes produisaient de l'adrénaline à cause de leur réaction chromaffine, semblable à celle des cellules médullo-surrénales. Mais nous savons combien les réactions micro-chimiques ne sont pas spécifiques.

D'ailleurs, RITCHIE a montré qu'il y a de légères différences dans la chromaffine de ces deux espèces de cellules. L'entéro-chromaffine

est encore démontrable après fixation au Bouin acétique, la chromaffine de la médullo-surrénale ne l'est pas. D'autre part, cet auteur remarque qu'on n'a jamais signalé d'hyperplasie de l'appareil entérochromaffine dans la maladie d'Addison ; argument assez pertinent contre son homologie.

Pour PARAT, les carcinoïdes produisent de la sécrétine car ils apparaissent au quatrième mois de la vie intra-utérine, lorsque le pancréas inaugure ses fonctions.

MASSON, lui, croit que le messenger chimique est une substance lipidique élaborée au niveau des grains argentaffines et qui passerait dans les faisceaux nerveux.

Rien de tout cela n'est prouvé.

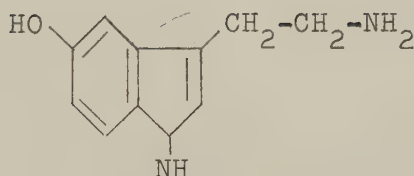
D'autres auteurs, enfin, pensent que les granulations des cellules de Kultschitzky sont destinées au processus digestif, support de quelques ferments.

CORDIER, en effet, a montré que, sous l'influence de la pilocarpine, ces granulations disparaissaient comme des autres produits des cellules glandulaires digestives ; il pense qu'elles sont évacuées dans la lumière des glandes, ce qui, s'il était prouvé, ruinerait évidemment la théorie endocrine et neurocrine.

Tout cela nous montre que la physiologie de la cellule de Kultschitzky n'est pas encore bien élucidée. L'avenir nous apportera quelques éclaircissements. Cependant d'ores et déjà, nous pouvons avancer quelques remarques qui nous permettront de décanter nos connaissances.

LA SÉROTONINE

-:-



Amine biogène, connue depuis longtemps, elle joue un rôle de médiateur chimique au même titre que l'adrénaline, l'acétylcholine et l'histamine.

Elle a été isolée dès 1953 à partir de la muqueuse gastrique du Lapin par ERSPAMER qui lui donna le nom d'entéramine ; elle fut mise en évidence dans le sang en 1948 par PAGE sous le nom de sérotonine. En 1951, PAGE, RAPPORT et GREEN découvrirent l'identité de l'entéramine et de la sérotonine. La même année, HAMLIN et FISCHER en réalisèrent la synthèse.

Son métabolisme fut établi enfin à la suite des travaux de DAGLIESH, de PICE, d'UDENFRIEND et de SJOERDSMA.

STRUCTURE ET PROPRIETES CHIMIQUES

La sérotonine est une amine biogène, indolique, de formule relativement simple, qui dérive d'un acide aminé d'origine alimentaire, le 1-tryptophane, c'est la 5-hydroxytryptamine (5-HTP).

Seuls 1 à 5 p.cent du tryptophane alimentaire sont utilisés pour la synthèse de la sérotonine.

La 5-HTP est soluble dans l'eau, les alcools, l'éther et l'acétone. Sa solution aqueuse présente un spectre d'absorption ultra-violet caractéristique avec un maximum élevé à 273 m μ et un second moins important à 295 m μ . Cette solution est également fluorescente et le maximum d'excitation est de 295 m μ . La fluorescence émise présente un maximum très aigu à 330 m μ . La sérotonine n'est pas précipitée par les réactifs habituels des protéines (acide trichloracétique ou perchlorique, hydroxyde de zinc).

Elle donne avec les sels de diazonium des diverses amines cycliques des colorations intenses (rouge avec la paranitraniline, rouge avec α -nitroso- β -naphtol, bleu avec le réactif d'Erlich).

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

De nombreux travaux traitent des propriétés pharmacologiques de la sérotonine ; en voici les grandes lignes :

1. La toxicité aiguë de la sérotonine est faible. Sa dose léthale LD₅₀ (dose entraînant la mort de la moitié des animaux) par voie i.v. est de 160 mg/kg chez la Souris et de 30 mg/kg chez le Rat. La toxicité chronique est moins bien précisée.
2. L'action sur la musculature lisse est bien

définie. Sa constance explique son choix pour le dosage biologique de la sérotonine. La sérotonine provoque une contraction des fibres lisses en dehors du système vasculaire : hyperpéristaltisme intestinal, augmentation du tonus vésical, hypertonie utérine.

3. Action vasculaire : l'action sur les vaisseaux est très complexe : sur les segments ou territoires isolés la sérotonine a une action constrictrice. Sur l'animal entier la réponse varie avec l'espèce animale, la dose injectée, la voie d'introduction de la sérotonine, le type d'anesthésie utilisé, le tonus vasculaire neurogène. Par exemple, chez le Chien anesthésié au pentobarbital, l'injection i.v. de sérotonine provoque successivement :

- d'abord une chute rapide de la tension avec bradycardie et augmentation de la vagotonie ; cette hypotension peut être due à une vasoconstriction pulmonaire. Elle est rapidement suivie de :

- phase d'hypertension due à la vasoconstriction générale provoquée par la sérotonine,

- puis succède une phase d'hypotension prolongée mais moins importante que celle observée dans la première phase. Cette hypotension est due à l'inhibition du tonus vasomoteur neurogénique. Chez le Chien anesthésié au chloralose-morphine, on observe l'effet contraire : l'hypertension avec bradycardie suivie d'une tachycardie avec hyperpnée qui accroît l'hypertension.

Signalons enfin que l'action vasoconstrictrice de la sérotonine est particulièrement intense sur les vaisseaux de l'oreille de Lapin ; elle agit 10 fois plus que l'adrénaline. En revanche, le débit au niveau des coronaires est augmenté (vasodilatation).

PHARMACODYNAMIE CHEZ L'HOMME

- Action cardiaque : elle se fait en deux temps (étudiés sur l'oreillette isolée de Lapin). D'abord l'action cholinergique inotrope et chronotrope négative. Puis action adrénergique : inotrope et chronotrope positive : le coeur s'accélère et il y a une augmentation d'amplitude des contractions.
- Action sur les fibres bronchiques : vasoconstriction.
- Artère pulmonaire : la sérotonine provoque une augmentation de la pression de l'artère pulmonaire, due probablement à la vasoconstriction des artérioles.
- Action sur les vaisseaux des reins : elle provoque une vasoconstriction des vaisseaux. De plus, ERSPAMER a constaté que les extraits de tissu contenant de l'entéramine ou de la sérotonine elle-même inhibent la diurèse du Rat. Cette action anti-diurétique est constante, quelle que soit la voie d'introduction et s'accompagne d'une diminution de la "clearance" de l'acide paraminohippurique et des sulfocyanates.

Le mécanisme de cette action rénale est complexe. Pour PAGE, elle est due à une vasoconstriction rénale sélective. Cette conception est basée sur le fait que cette vasoconstriction peut être réalisée sur le rein isolé ; et il faut de très fortes doses pour obtenir une telle réponse. Il semble plus vraisemblable que cette action anti-diurétique soit due à une libération de l'hormone anti-diurétique hypophysaire. Enfin, la sérotonine possède encore d'autres actions qui ne se manifestent d'ailleurs qu'à des doses très élevées.

- Action ganglioplégique, anticurare, histaminergique.
- Action cortisonique : augmentation de l'éosi-

nophilie après injection de cortisone. Stimulation de la sécrétion de l'ACTH.

Le test de Thorn donne une réponse plus intense si l'ACTH injecté est accompagné de sérotonine.

- Action anticholinestérasique.
- Action pigmentaire chez la Grenouille : cette action est supprimée par l'hypophysectomie.
- Action antimétabolique : diminution de la consommation d'oxygène chez le Rat ; on retrouve cette action in vitro sur des coupes de foie, de cerveau de Rat.

Cette action antimétabolique entraîne une hypoxie tissulaire qui, pour GRAY, expliquerait l'effet radioprotecteur de la sérotonine. Ces propriétés pharmacologiques de la sérotonine ont été obtenues expérimentalement en utilisant des doses très élevées, doses bien supérieures à la quantité de sérotonine de l'organisme dans les conditions physiologiques normales.

Il est donc impossible d'en tirer des conclusions qui nous aideraient à comprendre le rôle physiopathologique de la sérotonine. Cependant, on peut croire que l'hyperproduction de sérotonine lors des "carcinoïdoses", admise depuis longtemps, puisse provoquer des troubles aussi divers, tels que : troubles digestifs, troubles vasomoteurs de la peau, bronchoconstriction, etc...

PHYSIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DE LA SEROTONINE

Il est probable que le rôle physiologique de la sérotonine soit aussi important que celui de l'adrénaline ou de l'acétylcholine ; mais il est moins bien connu ; en voici quelques données :

1. Sérotonine et plaquettes sanguines

Les plaquettes sanguines sont riches en séro-

tonine et paraissent jouer un rôle dans le transport et le stockage de cette substance. La sérotonine est fixée sur les plaquettes et forme un complexe inactif. La lyse des plaquettes au cours des premiers temps de la coagulation libère la 5-HTP qui provoque une vasoconstriction locale et joue ainsi un rôle dans l'hémostase en ralentissant le courant sanguin et en favorisant la formation du caillot.

Cette propriété fait que la sérotonine a été préconisée par certains auteurs pour le traitement des hémorragies de surface, sans grand succès d'ailleurs car c'est une action purement locale et fugace, la sérotonine libérée étant vite métabolisée.

Son action entérocinétique est bien établie depuis les travaux de Ch. DEBRAY et F. BESANÇON qui montrèrent que les ondes péristaltiques spontanées qui provoquent l'évacuation du duodénum et du jéjunum, étaient identiques à celles provoquées par injection i.v. de sérotonine.

La sérotonine synthétisée dans le système argentaffine du tube digestif augmente le péristaltisme intestinal et la sécrétion du mucus par cet organe. Son rôle dans les carcinoïdoses est actuellement discuté ; il semble qu'elle ne soit pas responsable des manifestations cliniques. Mais cela n'est pas éclairci pour le moment ; peut-être l'avenir nous apportera-t-il plus de renseignements. Cependant, son rôle est incontestable dans certains processus physiopathologiques (troubles digestifs : péristaltisme intestinal, diarrhées, troubles vasomoteurs) mais reste incertain dans d'autres (lésions cardiaques).

2. Sérotonine et choc

Elle semble avoir une grande place dans la physiopathologie du choc lié à une thrombose : embolie pulmonaire, infarctus du myocarde.

VILLARET et JUSTIN-BESANÇON avaient déjà insisté sur l'absence de proportionnalité entre la gravité du choc et le volume de l'embolie. G. SMITH et A.S. SMITH ont injecté par voie intra-veineuse à des Chats des fragments de caillot de 2 mm en suspension dans du sérum physiologique : ces micro-caillots entraînent un blocage de l'artère pulmonaire avec chute tensionnelle ; l'injection i.v. de 10 % de sérotonine aboutit à des effets tout à fait superposables, alors que l'injection de petites particules d'amidon n'est suivie d'aucun effet.

Les troubles sont atténués par les antagonistes de la sérotonine. Il semble donc que, lors des phénomènes de thrombose aiguë, la sérotonine libérée par la lyse des plaquettes puisse être à l'origine de certaines perturbations vasomotrices impressionnantes caractérisant le choc. On ne peut en dire plus pour l'instant.

- Action également dans les phlébites par vasoconstriction du système veineux ;
- Action dans l'inflammation ;
- Action dans la maladie de Reynaud.
- Il semble aussi qu'elle ait une action parallèle à l'action de l'histamine et interviendrait dans de nombreuses manifestations anaphylactiques et allergiques.

Nous terminons cette énumération en signalant qu'elle joue aussi un rôle dans certaines hémicranies et dans certaines céphalées temporales.

3. Sérotonine et activité cérébrale

La sérotonine se rencontre en grande quantité dans le système nerveux central et particulièrement dans l'hypothalamus et le télencéphale. Le fait de son abondance dans le systè-

me nerveux central et surtout de l'action schizophrénique de certaines substances dont par ailleurs l'action antisérotonique est certaine (diéthylamide de l'acide lysergique ; diméthylsérotonine ou brefotémine), permettent à certains de penser qu'elle pourrait être responsable de certains désordres psychogènes.

Mais ce rôle reste obscur pour le moment.

LOCALISATION DE LA SÉROTONINE

Elle est très répandue dans le règne animal : des investigations systématiques l'ont mise en évidence dans les glandes salivaires et la salive de la Pieuvre, dans la peau des Discoglosses et des Amphibiens, dans le venin de Crapaud. Elle est absente chez certaines espèces de poissons où les cellules entérochromaffines font défaut. Chez les Mammifères, on la découvre en dehors du tractus digestif.

- Dans les plaquettes sanguines : c'est la forme circulante de la sérotonine qui est fixée sur les plaquettes en un complexe inactif. Elle est libérée au moment de la coagulation ; son taux est fonction du nombre des plaquettes (des valeurs très basses ont été signalées dans certaines thrombopénies). Ce processus de fixation est réversible in vitro.

Un sang riche en plaquettes, mis en présence de sérotonine la fixe, complètement, en 90 minutes dans un milieu ambiant à 37 degrés. Inversement, elle est complètement libérée dans le sérum lors de la coagulation en 15 minutes. On la trouve encore ;

- dans la rate où elle provient de la destruction des thrombocytes. Son taux est ici parallèle à celui trouvé dans le sérum ;

- dans le système nerveux central : particulièrement abondante dans le diencephale et le mésencéphale.

- Enfin, elle existe à des doses diverses dans le foie, les reins, etc..

Cependant, le fait de contenir de la sérotonine ne prouve pas que le tissu considéré en soit le lieu de formation ; c'est le cas des poumons qui sont réputés être un siège de destruction de la sérotonine. Ils semblent régulariser le taux de la sérotonine circulante en opposant un barrage entre la circulation porte et la circulation générale.

Nous admettons quant à nous que la sérotonine est formée dans le système argentaffine digestif surtout du grêle.

METABOLISME DE LA SEROTONINE

La sérotonine est formée dans l'organisme à partir d'un acide aminé d'origine alimentaire, le tryptophane, dont 1 à 5 p.cent seulement sont utilisés pour cette synthèse.

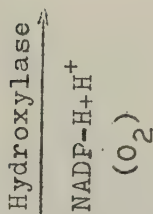
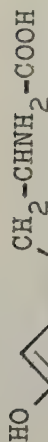
L'élimination normale est de 3 à 10 mg par 24 heures. En fait, le métabolisme de la sérotonine est plus complexe qu'il n'est schématisé ci-après.

Tout d'abord, voici un tableau résumant l'essentiel :

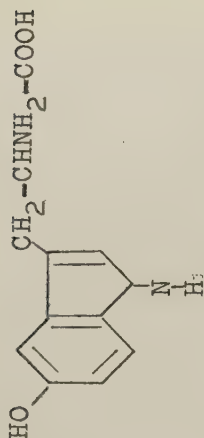
(voir tableau page suivante)

La première étape consiste en une hydroxylation du tryptophane en 5-hydroxy-tryptophane. Cette réaction exige, pour être réalisée, une atmosphère d'oxygène et un catalyseur : l'hydroxylase qui, elle, est dépendante de la présence d'une forme réduite de coenzyme, le niacide-adrénine-dinucléotide-phosphate ou NADP (ce coenzyme était appelé auparavant triphosphopyridine nucléotide : TPN).

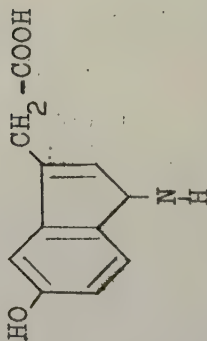
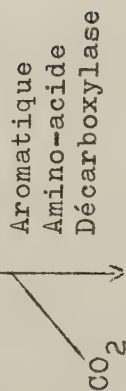
Dans l'étape suivante, le 5-hydroxytryptophane est décarboxylé pour donner la 5-hydroxytrypta-



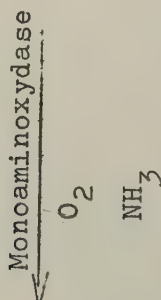
Tryptophane



5-Hydroxytryptophane



5-Hydroxy-indol-acetic-acide
 (5-HIAA)



5-Hydroxytryptamine
 (sérotonine)

mine ou sérotonine. Cette décarboxylation est réalisée par une décarboxylase (l'acide aminé-aromatique-décarboxylase) qui a été reconnue tout récemment comme jouant un rôle dans la décarboxylation d'autres acides aminés. Cette décarboxylase a besoin du phosphate de pyridoxine (Vit. B₆) comme coenzyme. Il est intéressant de savoir que c'est la même décarboxylase qui entre dans la production des diverses amines à partir de leurs acides aminés précurseurs.

Enfin, la sérotonine est oxydée sous l'influence de systèmes enzymatiques dont le plus important est la monoamine-oxydase. On obtient la 5-hydroxyindol-acétyldéhyde qui est transformée rapidement en acide 5-hydroxyindolacétique ou 5-HIAA qui est éliminé par l'urine. C'est la forme habituelle d'élimination de la sérotonine et son dosage trouve son application en clinique.

Nous avons déjà signalé que la sérotonine est produite à partir du tryptophane et que seule une infime partie, soit le 1 p.cent, en est utilisée pour produire la sérotonine. La plus grande partie de ce corps sert à la formation d'autres éléments : kinusénine, l'acide hydroxyanthranilique, l'acide quino-linique et l'acide nicotinique, ce dernier corps devenant un produit final très important du catabolisme du tryptophane (découverte toute récente et démontrée par des études d'isotopes marquées). C'est ainsi que l'on a trouvé que l'azote du noyau indolique du tryptophane se retrouvait dans l'azote du noyau pyride de l'acide nicotinique.

Chez de nombreux animaux, l'acide nicotinique ainsi produit à partir du tryptophane constitue des réserves en excès, non utilisées par l'organisme aussi longtemps que l'apport quotidien de protéines dans l'alimentation contient la dose de tryptophane dont a besoin l'organisme. Ainsi, chez le Rat, le Lapin, le Chien et le Cochon par exemple, le trypto-

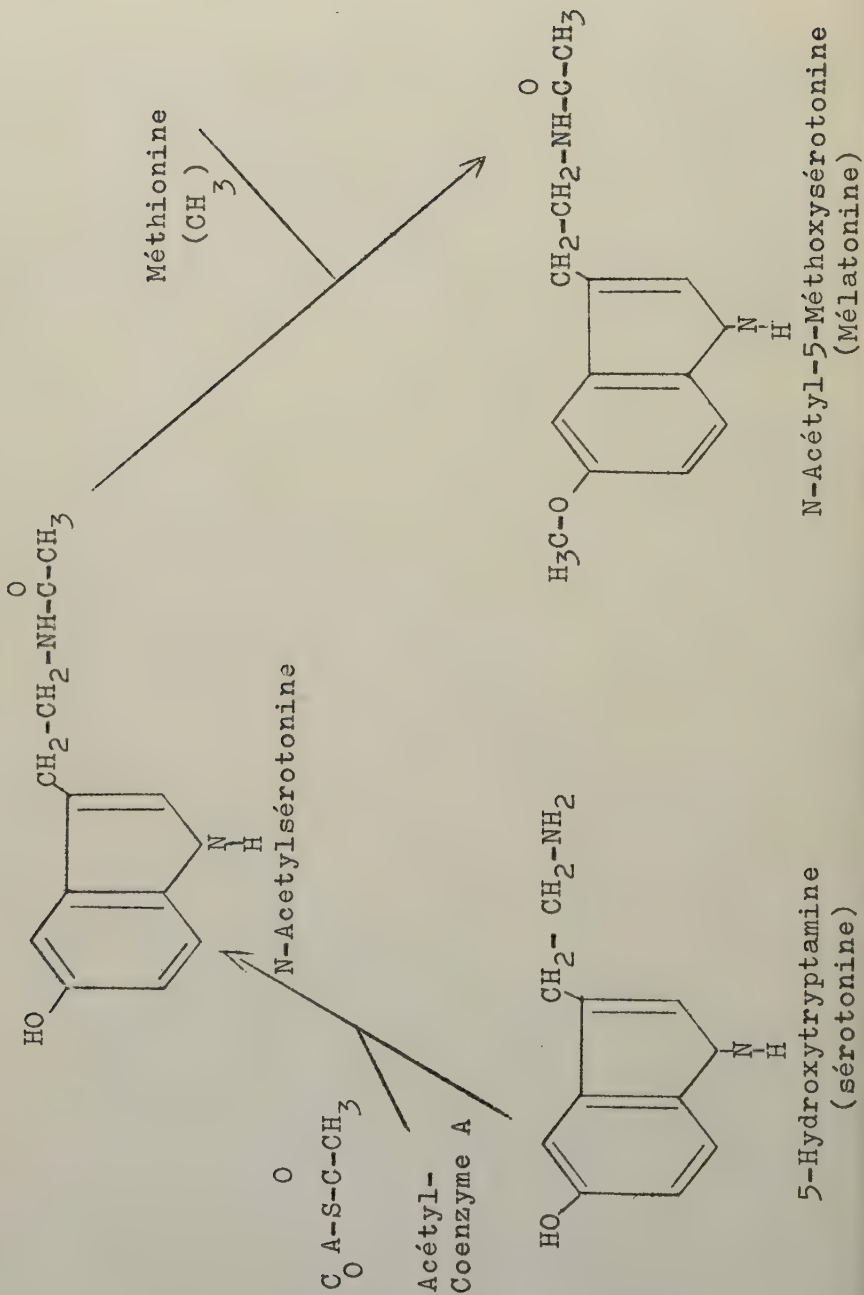
phane remplace complètement l'acide nicotinique en cas de diète de ce dernier. Chez l'homme, 60 mg de tryptophane produisent à peu près un milligramme d'acide nicotinique. On admet que la pellagre des carcinoïdes est due à une carence en acide nicotinique.

En effet, sur le plan biochimique, les carcinoïdes faussent le métabolisme normal du tryptophane de telle sorte que 60 p.cent de ce corps et non plus 1 p.cent seulement sont spoliés pour donner la sérotonine, et la part du tryptophane qui, normalement était réservée à la production de l'acide nicotinique, se trouve ainsi diminuée. Ce fait, auquel s'ajoute une mauvaise absorption intestinale dans les carcinoïdoses diminue considérablement le taux d'azote dans l'organisme ainsi que l'acide nicotinique et d'autres vitamines. D'où la nécessité de prescrire des vitamines et particulièrement des dérivés de l'acide nicotinique lors du traitement des carcinoïdoses.

La sérotonine produite en excès subit une oxydo-désamination pour donner son catabolite terminal, l'acide 5-hydroxyindolacétique ou 5-HIAA. L'enzyme qui entre en jeu est la monoamine-oxydase. Nous verrons plus loin que certains produits à action psychogène tel que l'iproniazide peuvent inhiber l'action de la monoamine-oxydase. Une telle action au niveau du système nerveux par exemple prolonge l'action stimulatrice de la sérotonine produite sur place. On pense que c'est justement cette propriété inhibitrice de la monoamine-oxydase qui est due à l'effort stimulant sur le système nerveux central.

Enfin, sachons qu'à côté de la 5-HIAA, on trouve dans les urines de carcinoïdiens, outre la sérotonine elle-même, d'autres produits, dérivés du catabolisme de la sérotonine : la glycine conjuguée de 5-HIAA, la N-acétylsérotonine conjuguée avec l'acide glycuronique et

de petites quantités de produits d'oxydation homologues de l'indican. La découverte de la N-acétylsérotonine dans les urines prouve que le métabolisme de la sérotonine ne s'arrête pas seulement à la 5-HIAA, mais conduit à d'autres produits ignorés jusqu'ici. C'est le cas de la mélatonine ou N-acétyl-5-méthoxysérotonine. Le déroulement de la réaction est résumé ci-après.



Il s'agit d'une N-acétylation de la sérotonine sous l'action de l'acétyl-coenzyme A, suivie par une méthylation dans laquelle la méthionine donne le radical CH_3 .

La mélatonine est une hormone tout récemment découverte dans la glande pinéale et les nerfs périphériques de l'homme, du Singe et des Bovidés. Cette hormone éclaire la couleur des mélanocytes dans la peau de la Grenouille ; mais elle bloque aussi l'action de la MSM ou hormone stimulante de mélanocyte (intermédine) qui semble augmenter le dépôt de mélanine par les mélanocytes de la peau de l'homme.

Enfin, pour terminer, signalons que certains auteurs avancent l'idée selon laquelle la mélatonine jouerait un rôle important dans les manifestations cutanées lors des carcinoïdoses. Ce sont des vues récentes sur lesquelles la lumière n'est pas encore faite.

DESTRUCTION DE LA SEROTONINE

Le métabolisme de la sérotonine est extrêmement actif. Le marquage isotopique a montré que la moitié de la sérotonine circulante est renouvelée en moins de 3 heures. Cette destruction s'opère dans les reins et dans les poumons.

1. Elimination rénale

L'élimination urinaire de la sérotonine est de 60 à 150 mg par 24 heures. Or, comparée au faible taux plasmatique (moins de 28 mg par litre), cette élimination paraît énorme.

Deux mécanismes sont invoqués pour l'expliquer :

- le rein réalise la biogénèse de la sérotonine (la décarboxylation du 5-hydroxytryptophane en 5-hydroxytryptamine a été vue in vitro) et une partie de cette sérotonine

échappe à la résorption tubulaire ;

- le rein libère la sérotonine plaquettaire et l'élimine.

Récemment, en effet, TOH a identifié dans le rein un principe actif qu'il dénomme "néphro-sue", capable de libérer rapidement la sérotonine des plaquettes.

2. Destruction tissulaire

Les deux tiers de la sérotonine sont détruits lors de la traversée dans les poumons par l'action d'une mono-amine-oxydase. Le principe vasoconstricteur du sérum disparaît lors de la perfusion à travers le poumon.

In vitro, un extrait de poumon détruit la sérotonine par un processus enzymatique. BLASKHO et ses coll., Rugh QUASTEL ont montré que la sérotonine est rapidement oxydée par l'amine-oxydase que l'on trouve dans la plupart des tissus (poumons, reins, foie). Cette oxydation donne l'acide 5-hydroxyindolacétique par l'intermédiaire d'un dérivé aldéhydique fugace qui n'a pu encore être isolé.

L'acide indole-acétique-hydroxylique qu'on peut déceler dans le plasma a une concentration toujours supérieure à celle de la sérotonine, il est éliminé par le rein dans les urines en partie sous forme libre, en partie conjugué avec le glycolle (acide 5-hydroxyindolacétique), en partie estérifié (sulfate). Son excrétion est toujours augmentée dans la carcinoïdose.

MECANISME D'ACTION DE LA SEROTONINE

Nous laisserons de côté, à dessein, la sérotonine cérébrale qui naît et disparaît dans le système nerveux même et qui n'entre pas dans le cadre de notre travail. Nous nous limiterons donc à la sérotonine intestinale.

Le rôle physiologique de la sérotonine dans l'intestin se traduit par une augmentation de la motricité intestinale ; son mécanisme d'action est complexe. Nous trouvons une action directe par excitation de la musculature lisse, comme l'attestent les expériences effectuées sur l'intestin isolé.

Ensuite, une action indirecte nerveuse par l'intermédiaire des terminaisons nerveuses des plexus de Meissner qui sont excitées par la sérotonine.

En effet, l'intestin réagit à une augmentation de la pression intracanaliculaire par une onde péristaltique déclenchée par les plexus nerveux intra-muraux. Cette onde péristaltique est plus puissante, elle est provoquée par une variation même minime de pression, lors de la présence de sérotonine ou de son précurseur, le 5-hydroxy-tryptophane.

Nous comprenons alors facilement l'hyperpéristaltisme intestinal des carcinoïdiens. En fait, la sérotonine n'est pas exactement un transmetteur d'excitation. Ses propriétés physiques ne lui permettent pas de passer facilement la membrane cellulaire ; elle agit en réglant la perméabilité des taux de Na et de K, intra-cellulaires.

TECHNIQUE DE DOSAGE DE LA SÉROTONINE

Depuis que l'on a su que la symptomatologie extrêmement polymorphe de la carcinoïdose du grêle est due à une hypersécrétion de sérotonine par la tumeur, l'intérêt de la détection et du dosage de la 5-hydroxytryptamine et de ses dérivés s'est accru considérablement.

Intérêt diagnostique: surtout dans les cas où la symptomatologie est incomplète, une hypersérototoninémie et une excrétion de 5-HIAA peuvent orienter le diagnostic.

Intérêt pronostique : pour la détection des métastases et surtout après ablation de la tumeur primitive et des métastases. Le dosage de la 5-HIAA permet de suivre l'évolution de la maladie.

I. DOSAGE DE LA SEROTONINE

1. Méthodes biologiques

Elles ont permis l'isolement de la sérotonine. Elle restent des méthodes de référence.

- Vasoconstriction des vaisseaux perfusés de l'oreille de Lapin (technique originale de PAGE) moins sensible cependant que :

- La contraction de la corne utérine de la Ratte ovariectomisée et maintenue en oestrus par des injections d'hormones ovariennes. L'organe, atropinisé au préalable est sensible à des dilutions de $0,5 \times 10^{-6}$ de sérotonine (ERSPAMER).

- Contraction du côlon isolé et atropinisé de Rat (DAGLIESH).

2. Méthodes chimiques

- La sérotonine peut être isolée des autres dérivés indoliques par chromatographie sur papier mono- ou bidimensionnelle. De nombreux solvants ont été proposés et la révélation est le plus souvent effectuée au réactif d'Ehrlich avec lequel les indols donnent des colorations différentes :

Tryptophane	= pourpre
Sérotonine	= bleu violet
5-HIAA	= bleu

Cette méthode permet outre le dosage qualitatif un dosage quantitatif soit en mesurant directement la hauteur des taches d'absorption, soit en déterminant la densité optique des éléments après extraction de la sérotonine des

taches d'absorption par l'acétone chlorhydrique :

- méthode électrophorétique proposée par HEILMEYER.

Le dosage de solution aqueuse de sérotonine se fait après extraction de celle-ci par le N-butanol suivie d'épuration.

On applique alors sur l'extrait purifié les méthodes de :

- dosage spectrophotométrique ultra-violet
- dosage spectrofluorométrique
- dosage colorimétrique proposé par UDENFRIEND consistant à former le sel de diazonium de l' α -nitroso- β -naphtol avec la 5-hydroxytryptamine préalablement extraite.

L'intensité de coloration violette mesurée à 540 m μ est proportionnelle à la concentration entre 0,05 et 0,8 μ -mol.

II. DOSAGE DES METABOLITES DE LA SEROTONINE

La 5-HIAA et les autres dérivés indoliques hydroxylés peuvent être dosés une fois séparés, par chromatographie sur papier. Cependant, dans la pratique courante, c'est-à-dire dans le dépistage d'un carcinoïde du tube digestif, seuls deux examens sont pratiqués couramment.

1) La réaction de Sjoerdsma permettant de faire un dosage qualitatif et grossièrement un dosage quantitatif. Sans entrer dans le détail, disons que cette réaction est positive lorsque la couche supérieure du dichlorure d'éthylène est colorée en rouge ; cette coloration correspond à une excrétion pathologique de 5-HIAA supérieure à 40 mg par 24 heures. Lorsque l'excrétion atteint et dépasse 300 mg par 24 heures, comme cela se voit dans les carcinoïdes, la coloration devient noire.

2) Dosage quantitatif de 5-HIAA selon UDEN-

FRIEND : après élimination de substances interférentes et extraction à l'éther, par mesure photométrique de la coloration rouge obtenue avec l' α -nitroso- β -naphtol.

3) Enfin, on utilise encore des épreuves fonctionnelles consistant à stimuler la biogénèse de la sérotonine par l'administration soit d'un précurseur de la sérotonine, l'l-tryptophane, soit d'autres facteurs stimulants le métabolisme de la sérotonine, l'alcool, aliments gras.

Mais ces épreuves fonctionnelles restent pour le moment très imprécises dans leurs indications et leurs conclusions.

ETUDE CLINIQUE ET PHYSIOLOGIQUE DU SYNDROME CARCINOÏDIEN

-:-

La sémiologie du syndrome carcinoïdien est actuellement connue de façon assez complète pour permettre bien souvent d'en faire le diagnostic par le seul examen clinique.

CONDITIONS D'APPARITION

Ce syndrome n'apparaît dans son ensemble que sous certaines conditions :

a) Condition biologique : hyperproduction de sérotonine.

b) Condition anatomo-clinique : existence de métastases au niveau du foie.

c) A ces deux conditions, on peut ajouter le facteur temps : un temps d'évolution assez long est nécessaire pour la constitution du syndrome.

En fait, les 1ère et 3ème conditions sont indiscutables ; on peut dire que la 2ème : présence de métastases hépatiques, si elle est nécessaire, n'est pas suffisante car on trouve dans la littérature des cas de tumeurs carcinoïdes avec métastases hépatiques sans aucun signe clinique de syndrome carcinoïdien. Il est donc probable qu'il existe d'autres conditions biologiques liées à la qualité même de la tumeur.

SYNDROME CARCINOÏDIEN

Le syndrome carcinoïdien comprend :

1. des signes abdominaux
2. des signes cutanéomuqueux
3. des signes cardiaques
4. des signes bronchiques
5. des signes divers moins importants et plus ou moins bien connus.

I. SIGNES ABDOMINAUX

A. Etude analytique

Les signes abdominaux se divisent en deux groupes : signes fonctionnels et signes physiques.

1) Les signes fonctionnels

a) Les diarrhées : émission de 4 à 20 selles par jour : liquides, jaunes, indolores ou accompagnées de coliques abdominales. Elles sont capricieuses, inconstantes, d'apparition brutale sans cause déclenchante ; variables dans leur durée, alternant parfois avec des périodes de constipation. Elles sont surtout présentes pendant les crises et peuvent être pendant longtemps le seul signe clinique de la maladie. Elles n'entraînent pas de déperdition de protéines ni d'électrolytes.

b) Les douleurs abdominales : ce sont des coliques intestinales, discrètes ou violentes, mais souvent diffuses dans tout l'abdomen ; elles peuvent être soulagées par l'émission de selles, mais elles ne sont pas toujours suivies de défécation.

c) Borborygmes : accompagnant habituellement les diarrhées et les coliques. On voit encore des ballonnements, des nausées, voire des vomissements surtout au moment des crises.

d) Enfin, il faut ajouter à cette énumération un signe dont la valeur pathognomonique dans le syndrome carcinoïdien est assez important : la douleur abdominale et thoracique.

C'est un type particulier de douleurs abdomino-thoraciques fait d'une sensation de battements tumultueux et pénibles à point de départ épigastrique et de la région cardiaque et dont la progression est ascendante. Elle est annoncée souvent par un prodrome sensitif à type de ballonnement de la région ombilicale. Elle est accompagnée d'éruclations, de nausées et plus rarement de vomissements. Elle est aussitôt suivie de battements violents, tumultueux, abdomino-thoraciques avec sensation de blocage thoracique et une impression de serrement des tympanes. Très angoissante, elle est particulièrement appréhendée par les malades. Elle annonce souvent la bouffée vasomotrice que nous traiterons un peu plus loin.

2) Les signes physiques

L'hépatomégalie est trouvée de façon presque constante. Elle est due aux métastases hépatiques, mais aussi, surtout à la fin de l'évolution de la maladie, à l'insuffisance cardiaque. Elle peut être discrète, découverte seulement à l'intervention, ou importante, parfois même énorme dépassant largement l'ombilic. La surface du foie peut être lisse, mais habituellement elle est irrégulière, nodulaire, pouvant dessiner une voussure pariétale ; sa palpation n'est pas douloureuse ; il peut être parfois pulsatile.

Cette hépatomégalie n'est accompagnée ni de splénomégalie, ni de circulation collatérale. Les tests hépatiques sont normaux ; une biopsie hépatique transcutanée peut faire la preuve de l'étiologie tumorale. Parfois, au terme d'une longue évolution, on trouve une ascite sans circulation collatérale et accompagnée d'oedème des membres inférieurs. Une tumeur abdominale, un syndrome de Koenig peuvent se voir.

La présence de sang dans les selles est rare ;

on la signale cependant dans quelques observations (GEOFFROY, SHORB, LUTZOW et HOLM, KLANBER). Une perforation a été signalée dans 2 cas : SHORB et McCURE (perforation du caecum avec péritonite localisée et melaena) et STEWART (perforation d'un carcinoïde du recto-sigmoïde avec abcès pelvien).

3) Les signes radiologiques

L'examen radiologique est habituellement décevant car pauvre en signes. Cependant, on peut voir parfois une image de sténose intestinale avec dilatation en amont. L'image d'angulation au siège de la tumeur est un signe pathognomonique qu'on a rarement la chance de trouver.

B. Physiopathologie des troubles digestifs

Pendant longtemps, on a cru que les troubles du transit digestif étaient dus à l'existence de la tumeur abdominale, mais la découverte de l'action de la sérotonine sur l'intestin fournit une autre explication. En effet, c'est l'hyperproduction de sérotonine qui provoque une augmentation du péristaltisme intestinal avec une évacuation accélérée des matières. La diarrhée est uniquement due à cette hormone.

Il en est de même pour les douleurs abdomino-thoraciques ; elles sont au même titre que les accidents vasomoteurs périphériques dues au brusque ébranlement vasculaire que déclenche la libération de sérotonine lors des crises. Les coliques intestinales peuvent être, elles, considérées comme accidents mécaniques de sub-occlusion.

L'hépatomégalie traduit l'envahissement métastatique du parenchyme par la tumeur carcinoïde. Elle est presque constante dans les observations de carcinoïdose et joue un rôle prépondérant dans la formation du syndrome carcinoïdien. C'est un élément essentiel et

indispensable, mais on trouve cependant dans la littérature des carcinoïdes sans que l'on voit les autres signes du syndrome carcinoïdien.

II. SIGNES CUTANEO-MUQUEUX

On les divise en troubles fugaces et troubles permanents.

A. Troubles fugaces

Ils ont une grande valeur diagnostique. Pathognomoniques, ils permettent à eux seuls de poser le diagnostic de tumeur carcinoïde (cas NORDENFELD).

Ces troubles fugaces sont décrits sous le nom de "flush" par les auteurs anglo-saxons (CASSIDY). Ce terme est bien incomplet puisqu'il ne désigne que la phase de rougeur congestive des modifications cutanées, qui sont en réalité plus complexes : à cette phase initiale, en effet, suivent rapidement la cyanose, puis la pâleur. C'est pourquoi le terme de désordre ou orage vasomoteur nous paraît plus adéquat.

Phase congestive :

Elle comprend un érythème d'installation rapide, débutant toujours par la face et s'étendant rapidement à tout le corps, homogène ou évoluant par poussées ; la couleur va du rose au rouge vif. L'érythème n'est pas uniforme dans son extension ; il laisse par endroits des îlots tégumentaires de coloration normale. De plus, sur ce fond érythémateux, on distingue bientôt des taches arrondies ou linéaires de couleur rouge brique. Elles sont plus chaudes que le reste des téguments ; elles peuvent être surélevées, d'apparence urticarienne.

Erythème et taches rouges disparaissent à la pression. Ils sont en outre accompagnés de bouffées de chaleur, de picotements surtout au visage, aux yeux, à la muqueuse buccale, d'oe-

dème des paupières, des muqueuses labiales. Cette phase congestive peut être la seule manifestation apparente du désordre vasomoteur; mais souvent elle est rapidement suivie par une phase de bleuissement plus ou moins accentuée. On assiste alors à une intrication de la cyanose et de l'érythème donnant un aspect de rougeur cyanique surtout net au visage. On verra sur tout le corps des territoires rouges, des taches rouge brique et des zones plus ou moins bleues. Puis apparaît un troisième état: le pâlissement. L'érythème et la cyanose s'éteignent progressivement et le malade devient de plus en plus pâle, glacé, couvert de sueurs froides.

Cet accident dure de 2 à 10 minutes, il est accompagné d'une tachycardie considérable (120 à 150 pulsations/minute) avec des palpitations cardiaques. La tension artérielle est souvent normale ou à peine abaissée. Le malade est anxieux, oppressé, nauséux avec tendances à la syncope.

En fin de crise, il devient livide, et le collapsus vasculaire est sérieux : pouls radial filant, tension imprenable, bruits cardiaques inaudibles. Cet accident dure de 10 minutes à une demi-heure puis la tension remonte pour n'atteindre son chiffre normal qu'au bout de 3/4 d'heure, à une heure.

Ces crises sont provoquées par un choc émotif, l'ingestion d'aliments chauds ou de matières grasses, la palpation de la tumeur ou celle du foie, les changements de position du malade ; enfin l'alcool, le froid. Elles peuvent être uniques ou se répéter plusieurs fois dans la journée.

B. Troubles permanents

A côté de ces troubles fugaces, se constituent à la longue des signes durables. La cyanose devient constante et les crises apparais-

sent sur cette toile de fond. On voit une rougeur permanente des téguments évoquant la polyglobulie qui n'existe pas ici comme peut le prouver l'hémogramme. Des télangiectasies apparaissent au niveau du nez, des joues, pouvant s'étendre au thorax.

Enfin, l'atrophie cutanée rouge brique des régions découvertes (cou, dos des mains) s'accompagne parfois de prurit dont la coexistence avec une glossite rouge évoque la pellagre.

PHYSIOPATHOGENIE

Ces troubles transitoires sont dus à l'hyperproduction de la sérotonine. Cela est basé sur deux faits :

- La possibilité de reproduire un flush chez l'homme par une injection i.v. de sérotonine ;
- L'élévation du taux sanguin de la sérotonine au cours du flush. En fait, il semble que ce soit la sérotonine libre qui soit responsable du flush. Elle agirait avec la participation de l'histamine (élimination urinaire d'histamine élevée pendant le flush).

La physiopathogénie des troubles cutanés permanents est plus complexe. La rougeur constante, la cyanose, les télangiectasies sont provoquées par l'action prolongée de la sérotonine. En revanche, l'atrophie cutanée d'allure pellagreuse est due à une carence alimentaire : carence en tryptophane, en acide nicotinique et en protéines. En effet, nous savons que le 60 p.cent du tryptophane est détourné pour la production de sérotonine dans les carcinoïdoses alors que 1 p.cent de ce même produit est utilisé pour produire cette hormone dans un cas normal.

III. SIGNES CARDIAQUES

Les atteintes cardiaques sont très importantes et nous leur avons consacré un chapitre

spécial que nous développerons plus loin.

IV. SIGNES RESPIRATOIRES

Il s'agit essentiellement d'une dyspnée respiratoire d'allure asthmatiforme avec toux, parfois productive, et des sibilances dans les deux champs pulmonaires. Elle est due à l'action constrictive de la sérotonine sur les fibres bronchiques.

Enfin, on peut signaler d'autres manifestations cliniques moins importantes pour l'établissement du diagnostic des tumeurs carcinoïdes :

- Inflammations articulaires
- Troubles encéphalitiques
- Vertiges au cours des flushes, torpeur en dehors des accidents, etc..

Avant d'aller plus loin, nous tenons à signaler encore que le problème de la pathogénie du syndrome carcinoïdien est loin d'être résolu ; il est encore l'objet de discussions et d'études. De nouvelles idées mettant en doute l'action de la sérotonine sont énoncées par certains auteurs, alors que d'autres attribuent un rôle important à cette hormone. Parmi ces derniers, citons C. STEGER et P. SETTE dont les travaux tout récents mettent en évidence la corrélation entre les crises du syndrome carcinoïdien d'une part et l'effet des cellules carcinoïdes et de la 5-HIAA d'autre part.

Ces deux auteurs, en injectant de la sérotonine pendant longtemps à des animaux de laboratoire, obtiennent des altérations du coeur droit, lésion consistant en oedème, nécrose fibrinoïde, conduisant à une augmentation du volume du coeur, des valvules et une altération de l'endocarde par infiltration de petites cellules. On constate les mêmes lésions chez les porteurs de carcinoïdose, mais au dé-

but de leur maladie.

Dans certains cas, ces auteurs trouvèrent aussi des lésions rénales graves (infarctissement et nécrose de la corticale) ou bien des altérations diffuses ou artériosclérotiques des vaisseaux de la petite circulation. Mais dans aucun cas, il n'a été possible de provoquer des lésions du coeur droit telles qu'on en voit en pathologie humaine chez des carcinomateux, dans les stades avancés de la maladie ; même pas avec des injections de fortes doses de sérotonine ou de précurseurs, répétées durant de longues périodes, car la 5-HTP injectée est rapidement transformée dans les différents tissus par la mono-aminoxydase en 5-HIAA inactive.

Ce n'est qu'en supprimant l'effet de la mono-aminoxydase de façon irréversible que l'on arrive à obtenir par des injections de 5-HTP des lésions semblables à celles observées chez les porteurs de carcinomes : lésion du coeur droit, des veines sus-hépatiques et des artères pulmonaires ; ainsi que des lésions d'autres organes : le foie, les poumons, les reins.

C. STEGER et P. SETTE présentent 45 Cobayes de même taille, même poids et même âge. Ils les répartissent en trois groupes de 15 animaux auxquels ils injectent par voie intramusculaire durant 60 à 180 jours :

1er groupe : 2,5 mg de 5-HTP
2e groupe : 25 mg d'iproniazide
3e groupe : injection simultanée journalière de 2,5 g de 5-HTP et de 25 mg d'iproniazide.

Les animaux ont été sacrifiés par lots de 5 animaux de chaque groupe : au 60e jour, 120e jour et 180e jour après le début des injections. Ces auteurs obtinrent les résultats suivants :

- Premier groupe : ayant reçu uniquement de la 5-HTP, pas de lésions plus importantes que celles déjà relatées plus haut portant sur le coeur droit. En particulier, on n'a pas vu de lésion au niveau des autres organes.
- Deuxième groupe : mêmes constatations.
- Troisième groupe : on a trouvé dans les différents organes des altérations morphologiques dont la gravité augmente avec la durée de l'administration des produits.

On constata des synéchies conjonctivales entre les plèvres pariétales et viscérales et entre les deux feuillets du péritoine. Au niveau des poumons, en relation avec la durée d'administration, il y avait une augmentation de la consistance du parenchyme tandis que les reins et le foie ne présentaient pas de lésion macroscopique à part un léger oedème.

A l'examen microscopique, les renseignements sont plus explicites. Dans les poumons, proliférations des lymphomonocytes avec épaississement progressif du septum inter-alvéolaire jusqu'à apparition d'une image d'hépatisation de pneumonie interstitielle à la fin du traitement. Dans les vaisseaux pulmonaires C. STEGER et P. SETTE observèrent un oedème localisé entre la tunique moyenne même. En plus, au niveau des gros vaisseaux, ils constatèrent une tuméfaction et une prolifération de cellules endothéliales rétrécissant la lumière du vaisseau. Il y avait aussi des foyers de nécrose circonscrite dans la tunique moyenne.

Les altérations histo-morphologiques observées dans les parois bronchiques consistaient en une desquamation et une disparition de l'épithélium, voire une sclérose de la partie extra-épithéliale. Dans les reins, les altérations touchent en premier lieu les glomérules et les tubuli, et, à un moindre degré, le système vasculaire. Les capillaires des glomé-

rules sont engorgés et présentent une altération progressive de leur paroi par une prolifération d'un tissu conjonctival, - ce qui provoque un comblement progressif de l'espace capsulaire.

Les cellules épithéliales des tubuli montrent des altérations dégénératives allant de la simple tuméfaction à la nécrose en foyers. Enfin, dans le foie, les altérations se réduisent à un léger trouble et tuméfaction des cellules du parenchyme, et en un épaississement conjonctival des parois artérielles. On peut conclure :

Tout d'abord, les lésions obtenues dans les différents organes par l'injection de 5-HTP et d'iproniazide rappellent celles observées en pathologie humaine dans les carcinoïdes ; elles sont dues en grande partie à l'action de la 5-HTP. Ensuite, les altérations pulmonaires observées plus haut constituent la base organique de l'hypertension pulmonaire que l'on voit dans les carcinoïdes avec métastases hépatiques. Signalons en outre qu'il est difficile de reproduire expérimentalement l'endocardose telle qu'on la voit dans les carcinoïdes par des injections de sérotonine, mais néanmoins l'action de cette hormone n'est pas mise en doute.

LES CARDIOPATHIES CARCINOIDES

-:-

Parmi les lésions à distance provoquées par les tumeurs carcinoïdes de l'intestin et leurs métastases, les atteintes cardiaques constituent un élément de gravité considérable. Elles partagent avec la cachexie la responsabilité de l'évolution fatale et méritent de ce fait un chapitre à part.

La fréquence varie selon les auteurs.

- En 1954, THORSON, BJORCK, BJORKMAN et WALDENSTROM publient 16 observations de carcinoïdoses personnelles et recueillies dans la littérature ; 11 d'entre elles comportaient des lésions du coeur droit. Dans ces 11 cas, il existe un rétrécissement orificiel de l'artère pulmonaire s'accompagnant cinq fois d'une insuffisance tricuspiddienne, deux fois d'un rétrécissement tricuspiddien.

- En 1958, THORSON, sur 112 cas de carcinoïdes digestifs personnels, trouve 12 carcinoïdes sécrétants dont 9 compliqués de lésions cardiaques. De plus, il collige 66 cas de carcinoïdoses avec lésions cardiaques publiés dans la littérature depuis 1952.

Plus récemment, ROBERTS et SJOERDSMA présentent 17 cas de carcinoïdes digestifs dont 9 avaient des lésions cardiaques.

On peut dire qu'en général, les atteintes cardiaques sont peu fréquentes et surtout décalées par rapport aux autres symptômes qui forment le syndrome carcinoïdien ; des délais de trois ans, huit ans et onze ans sont signalés par les auteurs entre les premières crises vasomotrices et l'apparition des signes cardiaques.

SYMPTOMATOLOGIE

La symptomatologie reste discrète pendant très longtemps, se manifestant parfois par un peu de dyspnée d'effort. Ce n'est que tardivement qu'apparaissent les signes d'atteinte valvulaire : souffle systolique avec ou sans roulement présystolique dans les quatrième et cinquième espaces droits ou dans la région xyphoïdienne. Souffle diastolique dans la même zone. A ces derniers s'ajoute un souffle systolique rude et souvent masqué par les souffles d'atteinte tricuspидienne siégeant dans les deuxième et troisième espaces intercostaux gauches signant une atteinte pulmonaire. L'ECG n'est pas toujours d'un grand secours pour le diagnostic d'atteinte du coeur droit ; souvent normal, il montre cependant parfois des signes de surcharge de l'oreillette droite et une déviation axiale droite.

La radiologie ne révèle pas de modification de la silhouette du coeur droit.

En résumé, le diagnostic reste difficile à poser, car il ne se fonde que sur les données stéthacoustiques ; la sémiologie électrique et radiologique est discrète. Le diagnostic est d'autant plus difficile à établir qu'il est des cas où l'on découvre un souffle systolique muet à l'examen clinique, sans lésion valvulaire (THORSON).

En fait, ce sont essentiellement les antécédents, crises vasomotrices, troubles digestifs, qui attirent l'attention et font penser au diagnostic. Il est à noter que l'étude hémodynamique est rarement pratiquée (SOULIE : première observation en France, en 1960 de carcinôme intestinal associé à une lésion orificielle du coeur droit). Elle seule permet de préciser l'existence et la nature des atteintes valvulaires. Beaucoup d'autres auteurs pensent que la lésion la plus observée dans les cas soumis au contrôle hémodynamique est l'insuffisance tricuspидienne (CHARMS).

Pour d'autres encore, l'orifice tricuspидien est le premier atteint (ROBERTS, SJOERDSMA); SOULIE et ses coll. mentionnent 7 observations dont 5 vérifications anatomiques : 4 cas d'insuffisance tricuspидienne, 1 cas d'insuffisance pulmonaire, 1 cas d'insuffisance tricuspидienne associée à un rétrécissement pulmonaire. L'autopsie révéla dans les 5 cas un rétrécissement pulmonaire.

En fait, l'atteinte de l'artère pulmonaire est équivalente en nombre à celle de l'orifice tricuspидien et ces différences de chiffres observées peuvent être dues au fait que chez certains malades soumis au cathétérisme car-

diaque, le flux tricuspïdien s'oppose au passage de la sonde dans le ventricule droit, et, qu'en outre, les lésions tricuspïdiennes, en diminuant le débit cardiaque, atténuent ou font disparaître le souffle de rétrécissement pulmonaire (TOURNIAIRE et coll.).

Pour terminer, nous signalerons qu'au stade pré-mortel, on peut souvent assister à un tableau de défaillance cardiaque droite avec gros foie douloureux, turgescence des jugulaires, ascite, oedèmes des membres inférieurs.

ANATOMO-PATHOLOGIE

Localisation : il s'agit de lésions endocardiques ; le myocarde est habituellement épargné ou est le siège seulement de lésions non spécifiques d'hypertrophie et de sclérose discrètes. Le péricarde présente un épaissement fibreux (4 cas chez SOULIE).

C'est l'endocarde des cavités droites qui est électivement touché ; les lésions remontent parfois sur les premiers centimètres de l'artère pulmonaire et des grosses veines. Les valves tricuspïdes et pulmonales sont parallèlement atteintes ; recouvertes d'un enduit fibreux, elles deviennent épaisses surtout sur leur bord libre, souvent rétractées et insuffisantes ou soudées le long de leurs commissures. Les cordages et les piliers sont aussi touchés par ce processus.

Aspect microscopique

L'aspect microscopique est assez particulier. C'est un épaissement fibreux, diffus ou souvent par plaques plus ou moins étendues, tapissant tout l'endocarde dont la membrane élastique constitue d'ailleurs une barrière. C'est une prolifération de tissu conjonctif pauci-cellulaire avec un nombre variable d'éléments fibroblastiques à noyau fusiforme. Les

fibres élastiques y sont très abondantes, orientées parallèlement à la paroi et paraissent plus nombreuses au contact de l'endocarde sous-jacent.

Ces lésions sont très spécifiques et ne ressemblent pas aux autres atteintes de l'endocarde : rhumatisme articulaire aigu, endocardite aiguë bactérienne, lupus érythémateux.

LES LÉSIONS DU COEUR GAUCHE

Généralement épargnées, les cavités gauches peuvent cependant être atteintes aussi, et cela moins rarement qu'on ne le pense ; elles le sont évidemment lors de communication entre les deux coeurs et lors d'un adénome carcinoïdien bronchique.

Dans le premier cas, communication interauriculaire par exemple, cela ne saurait surprendre, le même sang baignant les cavités droite et gauche ; dans le second cas, les carcinoïdes bronchiques sécrètent de la sérotonine qui agit sur l'endocarde gauche.

Dans la littérature, ce fut SCHOLTE, sans aucun doute, qui le premier décrit un cas présentant à la fois une atteinte de l'endocarde du ventricule gauche et de la valve mitrale et du coeur droit : artère pulmonaire, endocarde du ventricule droit, tricuspide et l'intima de la veine cave supérieure.

ISLER et HEDINGER signalent un malade porteur de carcinoïdes malins, avec sévère endocardite fibreuse aussi bien au niveau de la mitrale que de la tricuspide et des valvules de l'artère pulmonaire.

McKUSICH cite une femme âgée de 68 ans présentant des lésions caractéristiques : dépôts de plaques fibreuses sur l'endocarde du ventricule gauche, sur la mitrale, sur les valves aortiques, à quoi s'ajoutent des atteintes de

l'intima des artères rénales et de l'endocarde du ventricule droit, des valves de la tricuspide et de l'artère pulmonaire. Cette femme était porteuse d'un carcinoïde de l'iléon et avait une communication interauriculaire.

Enfin, ROBERTS et SJOERDSMA, qui ont groupé 17 cas de carcinoïde, trouvent 9 cas d'atteinte cardiaque dont 3 concernant le coeur gauche aussi bien que le droit. Chez ces 3 malades, la tumeur siégeait sur le grêle et aucun ne présentait de communication interauriculaire, ni de fistule artério-veineuse (entre l'artère et la veine pulmonaire), ni de carcinoïde bronchique. Il s'agit donc de 3 malades présentant des atteintes des deux coeurs sans qu'il y ait, chose curieuse, de shunt droit-gauche.

Les lésions observées sur le coeur gauche étaient histologiquement identiques à celles que l'on rencontre habituellement sur le coeur droit lors des carcinoïdoses, soit une fibrose pauci-cellulaire. En fait, cette fibrose est très spécifique et ne ressemble en rien aux atteintes de l'endocarde dues aux autres maladies : rhumatisme articulaire aigu, sténose pulmonaire congénitale, endocardite aiguë d'origine bactérienne, fibro-élastose congénitale.

Dans le rhumatisme articulaire aigu, les atteintes du coeur portent essentiellement sur l'appareil valvulaire (valves, cordages) et généralement à gauche, mais cela ne veut pas dire que les valves du côté droit ne soient jamais touchées ; mais quand elles apparaissent, les lésions des valves mitrales et aortiques sont plus avancées, durcies, calcifiées. De plus, l'histologie nous montre ici un dépôt de tissu fibreux richement éosinophile.

Dans la fibroélastose congénitale, l'endocarde est particulièrement épaissi et présente

un très grand nombre de fibres élastiques.

La maladie cardiaque des Africains, ou "fibrose endo-myocardiale", se distingue facilement des plaques de fibrose des carcinoïdes car la structure et le siège des lésions diffèrent beaucoup. Dans cette maladie, la fibrose commence à l'apex des ventricules et s'étend aux valves atrio-ventriculaires. De plus, les lésions du coeur droit sont moins importantes que celles du coeur gauche et une atteinte isolée du coeur droit est inhabituelle. Les thromboses surajoutées, les végétations sont fréquentes. Le myocarde, en outre, est atteint par des faisceaux fibreux appelés "jets lesions" qui y pénètrent en dents.

Nous savons que dans la collagénose, le myocarde est touché alors que chez les carcinoïdiens, il est parfaitement indemne.

De tout cela, nous retenons que les atteintes cardiaques des tumeurs carcinoïdes sont pathognomoniques : fibrose pauci-cellulaire disposée en plaques ne concernant que l'endocarde du coeur. L'atteinte est généralement cantonnée à droite ; cependant, les atteintes du coeur gauche ne sont pas aussi rares que l'on croit.

Nous signalerons en outre que cette fibrose ne concerne pas seulement l'endocarde, mais aussi l'intima de tous les vaisseaux entrant en contact avec la sérotonine. C'est ainsi que l'on voit des plaques envahissant l'intima des veines systémiques ; on les retrouve dans les deux veines caves, la veine innommée et les sinus coronaires.

Ces lésions veineuses peuvent être dues à l'action directe du sang de la veine cave inférieure (chargé de sérotonine), régurgité dans l'insuffisance tricuspидienne pendant la systole ventriculaire. On voit encore cette fibrose au niveau des artères rénales et de

tous les vaisseaux situés au voisinage de la tumeur digestive. On ne peut l'expliquer que par une action directe de la sérotonine qui baigne l'intérieur de ces vaisseaux.

PATHOGENIE DES ATTEINTES CARDIAQUES

La pathogénie des atteintes cardiaques dans le syndrome carcinoïdien est diversement interprétée et très discutée :

1. Action directe de la sérotonine
2. Action indirecte de la sérotonine par une hypertension pulmonaire
3. Origine traumatique.

1. Action directe

Le fait que la lésion cardiaque reste diffuse, uniforme, formant une couche distincte de l'endocarde qu'elle tapisse et dont elle est d'ailleurs séparée par la membrane élastique de ce dernier, parle en faveur d'une substance véhiculée par le sang et déposée au contact de l'endocarde.

L'atteinte consiste en une pellicule unicellulaire, tapissant l'endocarde sans l'infiltrer. La substance provoquant cette fibrose est encore inconnue ; cependant, de nombreux auteurs pensent que la sérotonine joue un rôle important dans cette pathogénèse :

- 1) la localisation quasi élective des lésions sur les cavités droites,
- 2) la production massive de sérotonine par les métastases hépatiques et sa destruction dans les poumons,
- 3) le fait (signalé par THORSON) que l'on ne rencontre habituellement des lésions cardiaques qu'en cas de métastases dans le foie ou dans le territoire cave,
- 4) l'existence de lésions discrètes de l'endocarde gauche en cas de communication intra-

cardiaque,

parlent en faveur d'une action directe de la sérotonine circulante sur l'endocarde du coeur droit où elle est en contact en premier lieu. La rareté des atteintes du coeur gauche s'explique par l'inactivation de la sérotonine par la mono-amine-oxydase lors de son passage dans les poumons.

Malheureusement, tous les efforts pour provoquer de telles lésions expérimentalement, en augmentant la sérotonine circulante se sont soldés par des échecs, sauf peut-être pour SPARTZ qui, ayant injecté de la sérotonine par voie intra-péritonéale à des "Cobayes" carencés en tryptophane, observa rapidement des lésions de l'endocarde du coeur droit ; mais ces lésions paraissent très différentes de celles observées chez l'homme.

De plus, les dosages de 5-hydroxy-tryptamine, lorsqu'ils ont pu être pratiqués en différents segments du circuit vasculaire, n'ont pas montré de différence significative (SJOERDSMA et UDENFRIEND). SOULIE par exemple, lors d'un cathétérisme, a obtenu les chiffres suivants :

artère pulmonaire tronc	5 g/ml
artère pulmonaire branche droite	7 g/ml
artère fémorale	7 g/ml

2. Action indirecte de la sérotonine

Cette hypothèse repose sur des faits prouvés expérimentalement par McCANNON et HORVATH qui observèrent une élévation de la pression pulmonaire chez le Chien après injection de sérotonine. La sérotonine agirait sur l'endocarde droit indirectement par l'intermédiaire d'une hypertension pulmonaire, mais les études hémodynamiques exécutées chez des malades porteurs de tumeurs carcinoïdes n'ont jamais montré d'hypertension pulmonaire.

GOBLE, qui eut l'occasion de calculer les ré-

sistances pulmonaires, ne les a pas trouvées modifiées.

3. Origine traumatique

C'est l'idée avancée par BALDRIGHT et PERRARI, et à laquelle se rallie THORSON.

Ces auteurs trouvent que l'aspect anatomique et histologique des lésions cardiaques ressemble à ce qu'on observe sur l'endocarde gauche lorsqu'on soumet un Rat à des injections répétées d'adrénaline. L'augmentation radioscopique de la silhouette du ventricule droit au cours des bouffées vasomotrices ainsi que le fait que toutes les lésions cardiaques observées le furent sur des malades qui présentaient depuis de nombreuses années des bouffées vasomotrices parlent en faveur d'une action traumatique de longue durée.

Nous constatons en définitive que le problème de la pathogénie des lésions cardiaques n'est pas encore résolu et que le rôle exact de la sérotonine reste obscur pour le moment.

Nous avons relaté jusqu'ici la clinique et la pathogénie du syndrome carcinoïdien. En réalité, ce syndrome ne se voit qu'assez rarement. Sa présence implique le concours de circonstances heureuses qui, souvent, font défaut. Ces conditions d'apparition nous les répétons encore : présence de métastases hépatiques sécrétantes dont l'action dans la genèse du syndrome est primordiale ; hyperproduction de sérotonine dans le sang circulant et enfin le facteur temps : l'organisme doit subir pendant des années, l'action de la sérotonine avant que n'apparaissent les premières manifestations du syndrome.

Souvent, les manifestations cliniques des carcinoïdes du tube digestif sont réduites à quelques signes peu évocateurs : signes d'occlusion intestinale ; vagues douleurs épigas-

triques ou péri-ombilicales ou encore dans la fosse iliaque droite. Parfois et dans des cas heureux, on rencontre des diarrhées rebelles pendant des années ou encore, avec un peu de chance, on palpera une tumeur, mais rien qui puisse nous permettre de soupçonner la nature carcinoïde de l'affection en cause.

Ces signes cliniques varient d'ailleurs légèrement selon la localisation de la tumeur, le long du tube digestif.

°
° °

LES CARCINOÏDES DE L'ESTOMAC

Les carcinoïdes de l'estomac sont rares, 1 p.cent seulement de tous les carcinoïdes. Cette rareté tient vraisemblablement à la rareté des cellules argentaffines dans la muqueuse gastrique. Ils s'observent habituellement chez des sujets adultes et c'est très récemment qu'elles ont fait l'objet d'études d'ensemble pour LUTZOW et HOLM en 1952 ; de MRAZEK, MELVIN, de GODWIN et MOHARDT en 1953 (3 cas).

Cliniquement, ces tumeurs peuvent rester latentes et n'être qu'une découverte fortuite d'examen radiologique, endoscopique ou d'interventions pour une affection digestive concomitante, ou encore d'autopsies, tant elles sont silencieuses. Parfois, cependant, la tumeur se manifeste par des signes digestifs ou généraux, communs à tous les néoplasmes : douleurs épigastriques (symptôme de loin le plus fréquent), melaena microscopique, perte de poids, anémie, brûlures épigastriques, nausées, le tout s'étageant sur plusieurs années.

Ces signes n'ont aucune spécificité, certes, mais ils ont le mérite de conduire à des examens complémentaires.

1) Radiologie : étape fondamentale. La tumeur se présente comme un polype : image lacunaire, régulière, souvent invisible et nécessitant un examen soigneux, en couches minces, avec compression.

2) Endoscopie : aspect d'un polype banal, petit, pédiculé.

Parfois, le diagnostic est posé avant l'intervention, surtout dans les cas heureux où les signes digestifs et généraux s'accompagnent de diarrhées et surtout de "flushes".

Souvent enfin, c'est l'examen per-opératoire qui permet de poser le diagnostic ; les sièges habituels et par ordre de fréquence décroissante sont :

- la région pyloro-antrale
- la région voisine du cardia
- la zone fundique ou corporeale.

L'âge des malades varie entre 15 et 89 ans avec une moyenne de 30 ans ; la fréquence est égale dans les deux sexes. Nous citerons encore Richard J. SANDERS et H.K. AXTELL qui trouvèrent seulement 15 à 17 p.cent de métastases dans 86 cas de carcinoïde de l'estomac.

En conclusion, retenons que le diagnostic clinique demeure difficile : les tumeurs sont souvent latentes et les signes cliniques, quand ils existent, dépourvus de spécificité. La radiologie même ne permet pas le plus souvent de mettre en évidence des tumeurs qui se révéleront plus tard par des métastases du foie ; et, si par chance l'image radiologique est nette, elle ne permet pas pour autant de poser un diagnostic de nature, car de telles images, arrondies, régulières, peuvent aussi bien être celles de polypes, d'adénomes, de

pancréas aberrants, et de toutes les variétés de dysplasies.

Les autres examens complémentaires : tubage gastrique, gastroscopie, sont sans grand secours.

En fait, c'est l'analyse anatomo-pathologique qui, seule, permet de poser le diagnostic. Là encore, les difficultés ne manquent pas : les tumeurs sont généralement petites ($\frac{1}{2}$ à 3 cm) et leur identification exacte est difficile, la présence de granulations argentaffines dans le cytoplasme n'étant pas constante. On se fondera surtout sur l'aspect des cellules, leur disposition, l'allure du tissu environnant, la situation sous-muqueuse de la tumeur épithéliale, son extension, pour poser le diagnostic de tumeur carcinoïde. Quant à l'appréciation de malignité ou de bénignité elle est délicate à préciser ; elle est d'ailleurs très discutée. Certains auteurs considèrent ces tumeurs comme bénignes (OBERNDORFER) ; d'autres au contraire les tiennent pour malignes (HUMPHREY). Les mitoses, les atypies cellulaires, les invasions pariétales manquent. Il n'existe en fait aucun critère sur lequel nous puissions nous fonder pour trier les tumeurs malignes des tumeurs bénignes. BAILEY pense que l'envahissement de la muqueuse est un signe de malignité mais cette extension est moins fréquente dans l'estomac que sur l'iléon (CORTER et WHELAN). Cela pose au chirurgien le problème de l'étendue à donner à l'exérèse prévue, qui peut aller de la simple excision de la tumeur à la gastrectomie.

Ajoutons encore que le pronostic, pour les cas opérés, est bon ; de longues survies de 8 à 18 ans, sont signalées dans la littérature (AXTELL et R.J. SANDERS).

LES LOCALISATIONS DUODENALES DU CARCINOÏDE

Les localisations duodénales sont rares : SAUER, parmi 567 cas, ne trouve que 10 carcinoïdes duodénaux. SANDERS et AXTELL, sur les 2502 cas de la littérature qu'ils ont étudiés trouvent 64 cas dont 23 p.cent présentaient des métastases.

Une grande partie est découverte fortuitement à l'opération ou à l'autopsie ; les autres donnent des signes cliniques sans spécificité : douleurs épigastriques non rythmées par les repas, sans intervalle de latence appréciable, parfois des renvois acides, des régurgitations d'aliments, d'autres fois anémie ; le tout évoluant pendant des années. Trois groupes de symptômes se remarquent souvent : signes d'occlusion duodénale, rétention biliaire par obstruction du cholédoque ou signes d'ulcus duodénal. On voit combien est malaisé le diagnostic pré-opératoire ; seule la présence d'éléments du syndrome carcinoïdien pourrait y conduire, mais cela suppose une longue évolution.

Parfois, cependant, on peut suspecter la nature carcinoïde sur une image radiologique : image lacunaire, arrondie, à bords réguliers et surtout s'il semble que la muqueuse duodénale n'est pas altérée. Mais toutes les tumeurs bénignes donnent de telles images et, bien souvent, la radiologie ne permet pas de mettre en évidence la tumeur, tant elle est petite.

Or ces tumeurs siégeant dans la sous-muqueuse sont généralement de petite taille (0,5 cm) dont la plus grande connue ne dépassait pas 4 cm de diamètre. Nous comprenons facilement combien le diagnostic en est difficile.

Parfois, en revanche, ces tumeurs se révèlent par des accidents bruyants : melaena, occlusion du pylore par un carcinoïde pédiculé en battant

de cloche, occlusion de la lumière duodénale, Kennet W. WARREN cite un ictère par rétention de constitution lente dû à un ampullome de l'ampoule de Vater ; dans un de nos cas, la malade présentait un prurit rebelle évoluant par crises coupées de périodes d'accalmie. Ictère et prurit n'ont toutefois rien de spécifique ; on les observe dans tous les néoplasmes touchant l'ampoule de Vater.

Parfois, le carcinoïde est associé à un ulcère duodéal ; les symptômes observés alors sont dus à ce dernier et non au carcinoïde qui sera découvert sur la pièce opératoire après résection de l'ulcère. Nous citerons ici McDONALD qui groupa 356 carcinoïdes du tube digestif soignés dans différents hôpitaux de Boston. Cet auteur relève une fréquence relativement accrue d'ulcères gastro-duodénaux dans cette série de malades et dit que les ulcères atteignent le 30 p.cent des malades.

Ici, les métastases sont fréquentes ; dans 64 cas, SANDERS et AXTELL trouvent 56 cas de métastases : invasion de la paroi duodénale, métastases ganglionnaires pouvant comprimer plus ou moins le cholédoque et métastases à distance, hépatiques ou pulmonaires, voire osseuses (un cas de Kenneth W. WARREN qui, 4 ans après une duodénopancréatectomie, présentait des métastases costales droites sur les 6e et 9e côtes).

Pour conclure, disons que le diagnostic préopératoire est encore difficile ; la clinique souvent pauvre, l'étude radiologique décevante, ne permettent pas de poser un diagnostic de nature, encore moins d'éliminer catégoriquement la malignité de la tumeur. Seul en dernière instance l'anatomo-pathologiste pourra préciser le diagnostic.

LA LOCALISATION DU CARCINOÏDE SUR LE JEJUNUM ET SUR L'ILEON

Par leur fréquence, elles se situent immédiatement après les localisations appendiculaires. 841 cas sur 2579, dont 1100 cas appendiculaires, pour SANDERS et AXTELL ; 16 parmi 70 cas, soit 23 p.cent pour Paul E. SHORB.

Si on les observe plus souvent sur l'iléon que sur le jéjunum, cela est sans importance clinique. Le mode d'extension, l'incidence des métastases, le traitement, voire le pronostic, sont identiques dans ces deux localisations. Signalons aussi que les carcinoïdes constituent selon les auteurs les 8 à 8,3 p. cent de toutes les néoplasies de l'intestin grêle.

Pour SANDERS et AXTELL, 33 p.cent des tumeurs carcinoïdes du jéjunum et de l'iléon donnent des métastases. D'autres auteurs citent des chiffres analogues : 37 p.cent pour Wayne H. STEWART, 23 p.cent pour ADAMSON et POSTLETHWAIT. Les métastases locales avec invasion de la paroi intestinale se voient dans 42 p.cent des cas de SANDERS ; au-delà les métastases sont ganglionnaires dans le mésentère ou rétro-péritonéales, puis hépatiques et sécrétantes. En général, ces carcinoïdes sont asymptomatiques, découvertes fortuites d'autopsie ou lors d'interventions chirurgicales. Dans un quart des cas, on observe un syndrome imprécis de troubles digestifs : diarrhées liquides, périodiques, rebelles au traitement ; douleurs continues ou en coliques, évoluant par crises, souvent diffuses, mais parfois situées dans la fosse iliaque droite ou dans la région péri-ombilicale ; de la flatulence et du ballonnement, accompagnés de borborygmes. Un cas d'occlusion aiguë par invagination iléo-colique est cité par K. WARREN, un cas similaire par SANDERS et AXTELL.

Dans les situations favorables, on peut découvrir une masse tumorale palpable dans le flanc droit ou dans la fosse iliaque droite; ou bien un foie hypertrophié, bosselé. Dans 3 p.cent des carcinoïdes de l'intestin grêle, on peut observer le syndrome carcinoïdien complet.

Les radiographies fournissent peu de renseignements : niveaux liquidien signant une occlusion, ou le passage rapide de la baryte dû à l'hyper-péristaltisme des anses intestinales. Il est exceptionnel de mettre en évidence les tumeurs carcinoïdes sur un cliché radiographique.

De petite taille (1 cm de diamètre), elles sont volontiers multiples. On cite dans la littérature jusqu'à 20 carcinoïdes primitifs éparpillés tout le long du grêle. Chez un même malade, la présence de 3 à 4 tumeurs coexistantes est très fréquente. D'après SANDERS et AXTELL, sur une série de 209 malades, 71 d'entre eux, soit le 29 p.cent, présentaient plusieurs tumeurs.

En outre, ces mêmes auteurs nous apprennent qu'il existe une corrélation entre le diamètre des tumeurs carcinoïdes de l'intestin grêle et la fréquence des métastases. SANDERS et AXTELL, qui citent MOERTEL, donnent les chiffres suivants :

Dans 139 cas, seuls les 2 p.cent des tumeurs ayant un diamètre inférieur à 1 cm donnent des métastases, alors que le taux monte à 50 p.cent pour les tumeurs dont le diamètre dépasse 1 cm. Ces mêmes auteurs nous disent encore que, plus un carcinoïde de l'intestin se manifeste sur le plan clinique, plus on observe de métastases. Pour eux, 93 p.cent des tumeurs symptomatiques présentent des ganglions métastatiques, alors que, parmi 153 tumeurs asymptomatiques découvertes à l'autopsie ou pendant une intervention, le 9 p.cent seulement présen-

te des ganglions métastatiques. En fait, l'apparition de métastases n'est qu'une question de durée d'évolution.

En résumé, par leur fréquence, les carcinoïdes du jéjunum et de l'iléon occupent la seconde place ; leur diagnostic pré-opératoire peut être parfois soupçonné grâce à des signes tels que : diarrhée évoluant par crises périodiques accompagnées de coliques, hyperpéristaltisme de l'intestin. Ces signes ont le mérite d'inciter la curiosité de l'examineur à doser la sérotonine ou son métabolite la 5-HIAA. Dans les cas, peu nombreux hélas, présentant un syndrome carcinoïdien, le diagnostic est immédiat.

LOCALISATION SUR LE DIVERTICULE DE MECKEL

Les carcinoïdes peuvent se voir sur un diverticule de Meckel. Ils ne révèlent alors aucune spécificité. Ce n'est en fait qu'une localisation particulière sur une partie de l'intestin grêle. La symptomatologie clinique, son potentiel de malignité, la fréquence de métastases hépatiques sont ceux de tous les carcinoïdes de l'intestin grêle.

Il faut relever cependant que ce sont souvent des découvertes fortuites d'autopsie ou lors d'interventions chirurgicales portant sur une autre partie de l'abdomen ; il en est ainsi pour un de nos malades. Le diagnostic est confirmé dans tous les cas par l'examen histologique : granulations argentaffines dans les cellules tumorales.

Les métastases ne sont pas rares. Pour 4 cas, KRAVETZ, T. BALSAM et F.A. JIMENEZ ont trouvé chez 2 malades des métastases hépatiques. Ces auteurs signalent en outre des métastases ganglionnaires régionales et osseuses (1 cas).

AXTELL et SANDERS, eux, dans 30 carcinoïdes du Meckel, trouvent 20 p.cent d'invasion de la paroi intestinale ; 16 p.cent de métastases à distance dont 3 cas de métastases avec 2 cas

présentant un syndrome carcinoïdien.

Le traitement consiste en une résection large emportant la plus grande partie du mésentère adjacent.

LOCALISATION APPENDICULAIRE

La localisation appendiculaire est la plus commune pour les carcinoïdes du tube digestif. Elle constitue plus de la moitié de tous les carcinoïdes du tube digestif, mais on ne rencontre ces tumeurs que dans 0,2 p.cent à 0,5 p.cent des appendices enlevés pour diverses causes.

SANDERS, pour 2579 cas étudiés, a rencontré 1173 carcinoïdes appendiculaires, dont 2,9 p. cent seulement présentaient des métastases, réduites le plus souvent d'ailleurs, à une simple invasion de la paroi appendiculaire, parfois à des ganglions régionaux ; les métastases à distance, hépatiques ou autres sont ici exceptionnelles.

En général, le carcinoïde appendiculaire est une trouvaille fortuite : découverte par examen histologique d'un appendice enlevé en passant, lors d'interventions abdominales ou gynécologiques (ce dernier point a fait dire à certains auteurs que les carcinoïdes appendiculaires sont plus fréquents chez les femmes), lors d'appendicectomies pour syndrome douloureux de la fosse iliaque droite.

Parfois cependant, dans un petit nombre de cas (10 p.cent), il existe des signes d'appendicite là où le carcinoïde obstrue la lumière appendiculaire, favorisant ainsi, en aval, de la rétention, partant une inflammation de l'organe. L'obstruction de la lumière appendiculaire semble due plutôt à la fibrose accompagnant la tumeur carcinoïde qu'à une prolifération des cellules carcinoïdes.

L'originalité du carcinoïde appendiculaire tient aux faits suivants :

- les métastases y sont rares ;
- il est plus fréquent chez l'enfant et chez l'adulte jeune , probablement parce que l'appendicectomie est une opération que l'on pratique moins souvent chez l'adulte mûr ou chez le vieillard que dans le jeune âge.

Retenons encore que le pronostic est ici particulièrement bon, étant donné le faible potentiel de malignité du carcinoïde appendiculaire. L'appendice, organe de petite taille, donne souvent des signes cliniques bruyants, qui entraînent une intervention rapide et salvatrice, préservant le malade de toute dissémination. Cependant, les avis sont partagés sur l'existence même de carcinoïdes chez les enfants.

OECONOMOPOULOS en 1961 affirme que les carcinoïdes appendiculaires sont rares en pratique pédiatrique.

STOWENS, lui, est incapable de démontrer la présence de cellules argentaffines dans les intestins des enfants de moins de 4 ans. Or, nous savons que la 5-HTP apparaît dans les urines des enfants dès les premières 48 heures de la vie (KOREN, BRZESINSKI, PFEIFFER et SULMAN).

THORSON relève, dans sa thèse sur les carcinoïdes malins, 2 cas dont les symptômes ont débuté dans l'enfance. Stuart W. WILLOX, en élargissant un peu l'âge jusqu'à la puberté, groupa 12 cas dont 5 carcinoïdes appendiculaires malins, avec métastases, présentant un véritable syndrome carcinoïdien et tira des conclusions intéressantes à savoir que le diagnostic pré-opératoire de carcinoïde de l'appendice est pratiquement impossible ; ce dernier se présente souvent dans un tableau d'appendicite chronique, parfois d'appendicite

aiguë ou de simple syndrome douloureux de la fosse iliaque droite, vague, sans spécificité ou encore de syndrome péri-ombilical. Les signes pathognomoniques flush-diarrhée, augmentation de la 5-HIAA sont rares mais non absents. On les voit dans les cas rares de tumeurs malignes avec des métastases.

CARCINOÏDES DU CAECUM ET DU COLON

Si les carcinoïdes du caecum et du côlon sont nettement moins fréquents que ceux de l'intestin grêle, ce sont eux cependant qui donnent le plus de métastases.

Nous relevons les chiffres suivants :

Chez Richard J. SANDERS :

40 cas de carcinoïdes du caecum

28 cas dans le reste du côlon ; avec respectivement 71 p.cent de métastases pour les cas du caecum et 52 p.cent pour ceux du côlon.

Chez SAUER :

25 tumeurs coliques

17 tumeurs caecales

Chez P.E. SHORB et coll.:

6 carcinoïdes du côlon

70 cas de carcinoïdes du tube digestif, dont 5 étaient malins.

Les symptômes sont ceux des carcinomes du côlon, à l'exception des hémorragies qui, du fait de l'implantation sous-muqueuse de ces tumeurs, recouvertes généralement d'une muqueuse intacte, sont très rares.

La symptomatologie est, dans l'ensemble, bâtarde : douleurs abdominales diffuses ou localisées dans la fosse iliaque droite ; plus ou moins intenses, elles peuvent simuler une occlusion, de la valvule iléo-caecale notamment ; une masse abdominale peut être palpée parfois, c'est le cas des perforations

couvertes, qui s'accompagnent en outre de melaena ; les diarrhées peuvent évoquer une fistule iléo-caecale. Ces symptômes, s'ils durent en dépit des traitements courants, doivent imposer des examens radiologiques qui, le plus souvent, révéleront la présence d'une tumeur maligne.

Il est surprenant de constater que toutes les publications sur les carcinoïdes du côlon, que nous avons consultées, signalent bien la haute fréquence des métastases régionales, voire hépatiques, mais nulle part nous n'avons constaté, dans la littérature, l'apparition du syndrome carcinoïdien, sauf dans un article récent de Teuvo K.I. LARMI.

Est-ce parce que cette localisation provoque des symptômes assez bruyants pour imposer des interventions précoces, ce qui atténue le risque de métastases hépatiques sécrétantes ? Cela est peu probable, parce que les carcinoïdes du côlon ont un pouvoir d'extension élevé et qu'elles remplissent dès lors bien les conditions d'apparition de la carcinoïdose. Il n'y a donc aucune raison pour qu'on ne rencontre pas le syndrome complet dans les localisations coliques des carcinoïdes.

CARCINOIDES DU RECTUM

Les carcinoïdes du rectum sont beaucoup plus rares que ceux de l'appendice ou de l'iléon. Ils sont toutefois plus fréquents que les carcinoïdes du duodénum, de l'estomac ou de la vésicule. Le premier cas de carcinoïde du rectum a été signalé par SALTIKOW en 1912, puis BRUNSCHWIG en rapporte un autre cas en 1933, et depuis 1940, avec le progrès des méthodes d'investigation médicale, le nombre des cas continue de s'accroître : 244 cas de carcinoïdes du rectum sont relevés dans la littérature en 1959 par PESKIN et ORLOFF ; et FREUND, en 1957, à la suite d'un questionnaire soumis à 1260 chirurgiens, trouvait 303 autres cas.

Fréquence

La fréquence du carcinoïde rectal par rapport à toutes les autres localisations est très variable :

JACKMAN, en 1954, trouve 44 cas de localisation rectale sur 112 carcinoïdes observés en 7 ans.

PERNOW et WALDENSTROM, en 1957, ont un seul cas dans un groupe de 33 tumeurs carcinoïdiennes.

PESKIN et ORLOFF trouvent un cas sur 15 ou 20 cas de carcinoïdes du tube digestif, situé sur le rectum, soit légèrement supérieur à 1 p. cent de tous les cancers du tractus gastro-intestinal.

STUART, QUAN et coll., dans une étude récente portant sur 15 années d'activité dans le Memorial Center of Cancer de New York, trouvent 44 cas de carcinoïdes du rectum pour 3000 autres tumeurs du recto-sigmoïde, soit 0,14 p. cent.

Le carcinoïde du rectum tire son originalité non pas seulement de sa rareté, mais surtout de son aspect clinique assez particulier. Egalement répandu dans les deux sexes, il est plus fréquent entre 40 et 49 ans ; mais se voit aussi chez les jeunes de 20 ans et 30 ans ainsi que chez les vieillards de 70 ans.

Muet, il est généralement découvert fortuitement lors d'une rectoscopie de routine ou à la faveur d'une hospitalisation pour toute autre affection. D'autres fois, de la constipation, des hémorragies, des troubles du transit, des douleurs abdominales et très rarement une masse dans la fosse iliaque gauche pourront orienter le diagnostic. La pauvreté des signes cliniques caractérise le carcinoïde du rectum.

PESKIN et ORLOFF, pour 25 cas, en décrivent 8 sans aucun symptôme, 6 hémorragies, 6 cas de douleurs, 6 cas de constipation, 3 pertes

de poids, 2 troubles du transit (défécation), 2 cas d'occlusion et 1 seul cas de masse abdominale palpable.

Ces auteurs signalent que chez les 4 malades, parmi les 6 se plaignant de douleurs, ces symptômes étaient dus à une autre lésion ; l'hémorragie pour 2 des 6 cas observés provenait d'hémorroïdes. Ainsi, la pauvreté de la clinique ne permet pas de poser un diagnostic précis, d'autant plus que les autres signes qui constituent l'ensemble du "syndrome carcinoïdien" : flush, diarrhée, etc..., ne se voient pas ici. Le dosage de la sérotonine ou du 5-HIAA ne paraît guère utile dans les localisations rectales du carcinoïde ; peu d'auteurs l'ont effectué et seuls Mats AHLGREN et Olle WIKLANDER ont observé, dans un cas, une légère élévation du taux de 5-HIAA (18-21 mg/24 heures) suivie d'une normalisation rapide après l'excision de la tumeur.

Le diagnostic ne peut être posé que par la biopsie. Il importe donc d'insister sur la valeur d'un toucher rectal précis complété par une recto-sigmoïdoscopie. Cet examen révélera une petite tumeur, jaunâtre, lisse, régulière, ferme, parfois pédiculée et située dans la sous-muqueuse ; la muqueuse qui la tapisse est intacte. Chez 44 malades de STUART et QUAN, la tumeur siégeait 39 fois sur les derniers centimètres du rectum et 5 fois seulement plus haut. Elles sont situées sur la paroi antérieure ou postérieure, mais rarement sur les parois latérales. Il est rare dans le rectum que les carcinoïdes soient multiples au contraire de leur localisation sur le grêle (PEARSON et FITZGERALD). STUART observa cependant 2 fois des tumeurs rectales multiples.

Souvent, on voit des carcinoïdes du rectum associés à d'autres tumeurs : polype adénomateux, adénocarcinome, myéloblastome, etc... D'allure bénigne, le carcinoïde du rectum donne

peu de métastases, 5 cas chez STUART et QUAN pour 44 carcinoïdes du rectum, soit à peu près 11 p.cent. Il s'agissait de tumeurs dont le diamètre était supérieur souvent à 2 cm et ayant envahi la sous-muqueuse. L'expansion peut être locale, régionale ou éloignée par voie lymphatique ou sanguine. On trouvera des ganglions mésentériques touchés, les métastases siégeant surtout par ordre de fréquence : dans le foie, les vertèbres, les surrénales, le pancréas, les poumons, le cerveau, voire dans les reins, les uretères, la rate et les ovaires. La fréquence des métastases varie ici de 8 à 14 p.cent alors qu'elle est de 40 p.cent ou plus pour d'autres localisations.

Les carcinoïdes du rectum offrent encore deux particularités. Tout d'abord leur aspect histologique diffère sensiblement de celui des autres carcinoïdes du tube digestif. STOUT, qui eut le mérite de faire une étude morphologique très poussée en donne la description suivante : "Les cellules sont polygonales, formant des pseudo-rosettes, plus que des nappes cellulaires". Elles contiennent des vacuoles à granulations éosinophiles et n'ont que rarement une activité argento-réductrice. Ce sont des tumeurs sous-muqueuses, dans les cryptes de Lieberkühn faites de grandes cellules qui ressemblent à des cellules de Kultschitzky, mais qui ne réduisent pas les sels d'argent : ce sont les cellules pré-entérochromes d'ERSPAMER, premier stade des cellules à sécrétion argento-réductrice. STOUT en déduit que toutes les particularités des carcinoïdes rectaux sont dues à ce qu'ils dérivent de cette cellule pré-entérochrome.

La deuxième originalité de ces tumeurs, est l'évolution rapide de celles qui sont malignes. En effet, les carcinoïdes dont le diamètre dépasse 2 cm et qui présentent des métastases locales ou régionales, voire à distance au moment

de leur découverte, évoluent très rapidement malgré l'extirpation radicale. Rechutes, généralisation touchant les organes les plus divers : foie, cerveau, reins, pancréas, entraînant la mort en peu de temps ; moins d'un an pour H.Q. STUART et deux ans dans le cas de Mats AHLGREN et O. WIKLANDER.

Cette progression foudroyante s'oppose à l'évolution lente (survies de 15 à 20 ans) qu'on accorde aux autres localisations du carcinoïde ; il est surprenant d'observer des généralisations hépatiques relativement bien tolérées, alors qu'un modeste carcinoïde rectal tue souvent sans délai.

°°°

TRAITEMENT DU CARCINOÏDE DU TUBE DIGESTIF

Rappelons tout d'abord que les carcinoïdes du tube digestif provoquent à la longue une maladie complexe caractérisée par :

- 1) Une tumeur maligne très particulière à laquelle seront appliquées les méthodes chirurgicales courantes dans les cancers du tube digestif, c'est-à-dire l'exérèse large.
- 2) Un élément biologique, la sécrétion de sérotonine par la tumeur et par ses métastases, qui tient sous sa dépendance l'évolution même de la maladie. Ce facteur sera neutralisé par des moyens médicaux : les antagonistes de la sérotonine, un régime approprié, des agents physiques.

Le traitement des carcinoïdes sera donc successivement chirurgical puis médical.

I. TRAITEMENT CHIRURGICAL

Ce traitement est nécessaire ; il s'applique à la tumeur elle-même et à ses métastases. Avant d'en aborder les modalités, il importe de dégager quelques considérations sur lesquelles est fondé le traitement chirurgical des carcinoïdes.

Le carcinoïde est une tumeur maligne ; aussi lui appliquera-t-on les principes chirurgicaux de la cancérologie, à savoir l'exérèse large de la tumeur et des ganglions satellites. Mais, c'est aussi une tumeur bien originale, obéissant à des règles propres : si la plupart du temps en cancérologie la présence de métastases hépatiques constitue sinon une contre-indication opératoire, du moins un élément pronostique défavorable, dans les tumeurs carcinoïdes du tube digestif, les métastases hépatiques évoluent si lentement qu'après l'ablation de la tumeur primitive, elles permettent une longue survie. Certains auteurs ont même observé une régression des métastases hépatiques (F.J. TRAISSAC), l'atrophie ou la calcification des ganglions mésentériques après l'exérèse de la tumeur.

Le problème de l'extension à donner aux résections est fonction de l'organe atteint ; on ne saurait établir ici d'autre règle générale que celle de la nécessité de pratiquer de larges résections, dont l'étendue variera selon le segment digestif atteint. Il importe de rappeler encore que le diagnostic de tumeur carcinoïde n'est souvent posé que par l'histologiste et qu'en l'absence de biopsie extemporanée le chirurgien peut rester ignorant de la nature exacte de la lésion rencontrée ; le cas échéant, cela le conduira à des erreurs de tactique opératoire.

TRAITEMENT DU CARCINOÏDE DE L'ESTOMAC

L'étendue des exérèses gastriques a été codifiée par McDONALD qui, se fondant sur le degré de l'extension tumorale, a tenté d'établir une hiérarchie des tumeurs définissant par là même l'acte chirurgical.

Le stade I, ou carcinoïde au début : la tumeur est localisée dans la sous-muqueuse ; l'excision locale suffit.

Le stade II, la paroi gastrique est envahie ; la résection gastrique simple suffira.

Le stade III est caractérisé par la présence d'adénopathies métastatiques régionales. A la résection d'estomac, on associera un curage ganglionnaire minutieux dans le petit et le grand épiploon.

Le stade IV comporte des métastases à distance, hépatiques notamment.

La présence de métastases, même importantes, ne constitue pas, on l'a vu, une contre-indication opératoire et ne doit pas inciter le chirurgien à battre en retraite. Il est dans l'intérêt du malade de lui proposer l'intervention chirurgicale car l'évolution est toujours lente et longues sont les survies.

En pratique, le chirurgien n'est en général informé de la nature précise carcinoïde de la tumeur qu'a posteriori. Dans le champ opératoire, l'aspect inhabituel, suspect, de la lésion, l'incitera à une attitude agressive et, somme toute, judicieuse. La gastrectomie partielle des deux tiers inférieurs de l'estomac avec anastomose selon HOFMEISTER-FINSTERER paraît l'intervention de choix ; son étendue dépendra évidemment du status local. La gastrectomie totale est certainement excessive, on la rencontre d'ailleurs exceptionnellement dans la littérature. Signalons, enfin, que dans les polypes carcinoïdiens certains auteurs se sont contentés

d'une simple excision locale (MULLER et CHAR-MION, MZAREK, STEWARDS), avec des résultats satisfaisants. Sans nous prononcer sur ce point, nous constatons toutefois que la plupart des auteurs conseillent la résection large ; pour être efficace, cette résection doit emporter les métastases hépatiques chaque fois qu'il sera techniquement possible de le faire.

Le pronostic du carcinoïde gastrique sans extension lymphatique ni métastases viscérales est bon. Il n'est favorable que dans 15 à 17 p.cent des cas pour SANDERS, dans les carcinoïdes malins, c'est-à-dire présentant une invasion de la paroi musculaire de l'estomac, avec métastases ganglionnaires. S'il est traité radicalement et à temps, le carcinoïde gastrique peut assurer une survie normale et active. Sur 26 malades opérés et présentant des métastases, SANDERS et AXTELL n'ont trouvé que 3 décès seulement imputables au carcinoïde et 11 survies s'étendant de 8 à 18 ans.

TRAITEMENT DES CARCINOIDES DU DUODENUM

Pour les localisations duodénales, le traitement varie selon le siège de la tumeur. Les localisations de la première portion du duodénum seront traitées par une excision locale, ou par une résection segmentaire avec anastomose gastro-duodénale ou dérivation gastro-jéjunale et fermeture du moignon duodéal. Les localisations des troisième et quatrième portions du duodénum seront considérées comme des tumeurs carcinoïdes du grêle et traitées comme telles, c'est-à-dire par résection large et anastomose termino-terminale.

Les carcinoïdes de la deuxième portion du duodénum et de l'ampoule de Vater soulèvent un problème technique difficile ; celui de pratiquer une exérèse large dans la région même où se jettent le cholédoque et le canal de Wirsung. Nous avons le choix entre une méthode

radicale : la duodéno-pancréatectomie céphalique, opération traumatisante et longue ; et la résection partielle qui peut être insuffisante et expose aux récidives, partant aux réinterventions. Si dans cette alternative, l'opération radicale peut paraître séduisante, la mortalité post-opératoire de 15 p.cent ne saurait être négligée.

Pour cette raison et si l'on songe que l'évolution des carcinoïdes duodénaux est lente, la résection partielle nous paraît plus indiquée. En fait, le choix du traitement dépendra de l'âge et de l'état général du malade, il sera lié aussi à l'habileté et à l'expérience du chirurgien.

SANDERS et AXTELL citent 6 observations d'ampullomes de Vater avec ictère dont un découvert fortuitement lors d'une intervention pour calculs cholédociens. Chez tous ces malades, les auteurs pratiquèrent une excision locale de la tumeur qui nécessita, le cas échéant, la réimplantation du cholédoque ou du Wirsung. Ces auteurs obtinrent les résultats suivants : 2 malades sont morts après quelques années, de généralisation tumorale ; 3 autres avaient une survie allant de un an à 5 ans et demi ; le 6e fut perdu de vue. Jamais ces auteurs ne pratiquèrent de duodéno-pancréatectomie.

Enfin, la localisation ampullaire des carcinoïdes pose au chirurgien le problème de la réimplantation du cholédoque et du canal de Wirsung. Cette intervention est certes moins périlleuse que la duodéno-pancréatectomie ; mais, si l'anastomose de la voie hépatique est relativement aisée, il n'en est point de même pour la voie pancréatique ; c'est à ce dernier élément que sont liés les échecs de l'opération.

TRAITEMENT DES CARCINOIDES DU GRELE

Ce traitement est, lui aussi, essentiellement chirurgical. La résection segmentaire du grêle avec anastomose termino-terminale est l'opération de choix ; mais la localisation fréquente du carcinoïde dans l'iléon terminal, très près du caecum, voire sur la valvule de Bauhin, impose l'hémi-colectomie droite avec iléo-transversostomie, à laquelle certains chirurgiens (BAILEY, MOULONGUET) préfèrent l'iléo-caecostomie.

En fait, le véritable problème chirurgical est celui de l'extension qu'il importe de donner à l'exérèse : s'il est exact qu'une invasion de la musculuse intestinale (dans 42 p. cent des cas de SANDERS et AXTELL) est un indice de malignité, imposant une résection étendue, c'est avant tout la présence d'adénopathies mésentériques qu'il faudra rechercher avec soin. Fréquentes (39 fois sur cent chez SANDERS et AXTELL, 29 fois pour 111 observations d'ARIEL), elles doivent être emportées largement ce qui déterminera la longueur du segment intestinal à réséquer.

Même si l'on ne décèle pas d'adénopathies macroscopiques, la résection mésentérique sera préférée large, en raison de la malignité potentielle du carcinoïde. La fréquence de tumeurs multiples, échelonnées le long du grêle, devra toujours, en présence d'un carcinoïde, inciter le chirurgien à explorer minutieusement les divers segments.

En résumé, la tactique adoptée aujourd'hui par la plupart des auteurs est la résection large de l'intestin emportant le maximum d'adénopathies mésentériques satellites, complétée le cas échéant par l'ablation des métastases sécrétantes hépatiques. Nous y reviendrons plus loin. Nous citerons toutefois quelques observations qui divergent de ce prin-

cipe ; elles sont dues à l'évolution lente de ces tumeurs, où les survies sont parfois durables, même en dépit d'excisions incomplètes.

MERKE procéda à une simple entéro-anastomose pour un carcinoïde polypeux du grêle avec adénopathies mésentériques ; décédé 5 ans plus tard d'une maladie intercurrente, les lésions iléo-mésentériques de ce malade furent retrouvées identiques à ce qu'elles avaient été lors de la confection de l'anastomose.

PORTER et WHELAN, après avoir laissé dans le grêle des ganglions atteints voient survivre leur malade durant 10 ans. Enfin, MALLORY cite JONES qui, après avoir laissé des ganglions, constata une survie de 20 ans.

On pourrait donc se demander si le carcinoïde est un vrai cancer ? C'en est un par sa généralisation, parce qu'il entraîne finalement la mort, enfin par sa récurrence locale qui a souvent été signalée (RAIDFORD).

En conclusion, retenons que le carcinoïde du grêle peut être malin, son exérèse sera donc étendue. En outre, il faut savoir que les ganglions mésentériques même nombreux ne constituent pas une contre-indication opératoire puisque leur ablation même incomplète assure, si ce n'est la guérison complète, du moins une longue survie. Cette survie sera prolongée encore, surtout les manifestations générales s'amenderont si, à la résection des adénopathies mésentériques on associe une ablation des métastases hépatiques.

RESECTION DES METASTASES HEPATIQUES

Nous avons déjà parlé du rôle particulièrement important des métastases hépatiques sécrétantes dans la genèse de certaines lésions au cours de la carcinoïdose.

Nous savons en outre que l'évolution de cette maladie est lente mais fatale à plus ou moins longue échéance, chaque fois que l'on s'est contenté de réséquer la tumeur primitive sans toucher aux métastases hépatiques. Nous avons bien trouvé dans la littérature des survies de 20 ans (JONES) et nous reconnaissons bien volontiers qu'au cours de ces longues survies, les malades peuvent mourir de maladies intercurrentes. Mais un fait est certain : l'ablation d'une tumeur carcinoïde du tube digestif n'arrête pas l'évolution de la maladie même si on emporte le maximum de métastases ganglionnaires mésentériques. Flushes, diarrhées et bronchospasmes s'atténuent mais ne sont jamais enrayés complètement. Les lésions de l'endocarde progressent et l'hépatomégalie devient de plus en plus importante. En un mot, tout porte à croire que les métastases laissées en place continuent de proliférer.

Il est donc logique de penser qu'en supprimant ces métastases hépatiques, source de sérotonine, on diminue les flushes et les diarrhées, atténuées déjà par la résection de la tumeur primitive, mais encore assez pénibles. Beaucoup d'auteurs conseillent la résection large des métastases hépatiques (SHORB, William S. McCUNE, J.E. ADAMSON, POSTLETHWAIT, d'autres encore). L'observation d'HARWELL, très démonstrative, mérite d'être citée :

L'examen d'un homme de 41 ans, souffrant de diarrhées et d'amaigrissement depuis dix mois environ ne montrait qu'une hépatomégalie d'étiologie indéterminée. Les examens de laboratoire et les investigations radiologiques restèrent muets. Une laparotomie exploratrice en juillet 1956 révéla des métastases hépatiques (nodules de 1 à 6 cm de diamètre), que l'examen histologique précisa être celles d'un carcinome indifférencié d'origine peut-être pulmonaire ou urogénitale. Après cette opération, les diarrhées persistèrent, puis apparurent de la fati-

gue, de la dyspnée et surtout des flushes. Des dosages de 5-HIAA montrèrent des valeurs de 553 mg, 515 mg et 567 mg/24 heures. Le diagnostic de carcinoïde s'imposait ; une seconde opération est pratiquée en février 1957. L'exploration minutieuse permet de découvrir six petits carcinoïdes de l'iléon passés inaperçus lors de la première intervention. La résection segmentaire de l'iléon fut complétée par une hépatectomie gauche totale et droite partielle (1182 g de tissus hépatiques enlevés). Durant le temps hépatique de l'intervention, la tension artérielle systolique chuta plusieurs fois à moins de 80 mm ; 25 litres de sang furent transfusés.

Dans les suites immédiates, les auteurs assistèrent à des chutes de tension qui se stabilisèrent au bout de trois jours. L'examen histologique confirma la nature carcinoïde de ces métastases qui contenaient 0,57 mg de sérotonine par gramme de tissu dans le foie et 0,36 mg dans les ganglions mésentériques.

Le malade reprit rapidement et à 100 p.cent ses activités d'agriculteur. Voici les valeurs de 5-HIAA trouvées chez lui :

dates	5-HIAA/urines des 24 heures
décembre 1956	- 567 mg
8 février 1957	- 553 mg
11 février 1957	- 515 mg
16 février 1957	- Opération
avril 1957	- 132 mg
octobre 1957	- 159 mg

Ce cas illustre bien les avantages de l'exérèse chirurgicale des métastases hépatiques dans la carcinoïdose. Si la survie des malades n'est peut-être pas prolongée beaucoup, les désagréments qu'ils doivent supporter sont remarquablement atténués. Cette chirurgie exécutée par une équipe entraînée et dans des conditions adéquates présente des risques acceptables.

TRAITEMENT DES CARCINOÏDES DU CAECUM ET DU COLON

La fréquence élevée de métastases dans les carcinoïdes du caecum et du côlon détermine la tactique chirurgicale. Nous empruntons à SANDERS les chiffres suivants :

Caecum : 40 cas 71 %

Côlon : 28 cas 52 %

alors que pour le grêle, le taux de métastases n'est que d'environ 33 p.cent.

On pratique toujours une hémicolectomie droite ou gauche selon la localisation. La littérature trop pauvre à ce sujet, ne permet pas d'énoncer ici de règle pronostique.

TRAITEMENT DU CARCINOÏDE DE L'APPENDICE

Une simple appendicectomie suffit en général; mais il ne faut bien entendu pas reculer devant une hémicolectomie droite dans les cas fort rares, où la base de l'appendice est infiltrée par la tumeur carcinoïde, ou en présence de métastases ganglionnaires.

TRAITEMENT DES CARCINOÏDES DU RECTUM

Le traitement des carcinoïdes rectaux pose un problème difficile. Nous savons combien la clinique en est pauvre, ne permettant pas une intervention rapide, profitable aux malades. D'autre part, la nature histologique de ces tumeurs est souvent trop imprécise pour imposer une tactique opératoire définie.

On tourne cet obstacle en définissant les tumeurs selon leur taille. Celles dont le diamètre mesure moins d'un cm sont considérées comme bénignes ; celles dont le diamètre est compris entre 1 et 2 cm semblent être de nature maligne dans le 50 p.cent des cas ; enfin, à celles qui dépassent 2 cm sont toujours associées des

métastases à distance. Ajoutons encore que toutes les tumeurs infiltrant la couche musculaire de la paroi rectale et débordant la séreuse sont considérées comme malignes. Une valeur élevée de 5-HIAA signe toujours leur nature maligne.

Ces considérations entraînent la tactique chirurgicale que voici : traitement local (excision par voie endoscopique ou fulguration) pour les tumeurs dont le diamètre est inférieur à 1 cm ; excision locale par coeliotomie médiane pour celles dont le diamètre est de 1 à 2 cm ; en outre, la coeliotomie permet de préciser les dimensions de la lésion. L'amputation abdomino-périnéale (les carcinoïdes étant en général bas situés), avec curage ganglionnaire, sera indiquée pour les tumeurs malignes.

A la Mayo Clinic, de 1941 à 1961, 139 carcinoïdes du rectum furent traités avec des résultats très satisfaisants (CALDAROLA, JACKMAN). La fulguration fut pratiquée chez 102 malades ; 28 malades subirent une excision locale et 9 une amputation, dont certains pour cancer rectal associé.

QUAN, BADER et BERG ont réuni 44 observations traitées de la façon suivante :

1) Excision locale pour 32 malades dont le carcinoïde avait un diamètre inférieur à 1 cm. Ces auteurs ont obtenu 30 succès avec des survies allant jusqu'à 14 ans ; les deux autres observations étaient des découvertes fortuites à l'occasion d'une amputation abdomino-périnéale du rectum pour néoplasme. Ces deux malades sont décédés par la suite.

2) Excision locale, pour 8 personnes dont le carcinoïde mesurait de 1 à 2 cm. 6 survies allant jusqu'à 13 ans ; une récurrence locale un an et demi après l'opération ; le 8e cas a été perdu de vue.

3) 4 amputations combinées abdomino -périnéales pour les carcinoïdes malins dépassant 2 cm de diamètre et présentant des extensions à distance. Les 3 moururent dans l'année même où le diagnostic fut posé ; le 4^e vécut 4 ans.

Nous pouvons conclure une fois encore que le pronostic est bon dans la mesure où le carcinoïde est découvert à ses débuts ; il est précaire une fois les métastases développées.

Localisations diverses

Enfin, signalons pour mémoire que la localisation des carcinoïdes sur la vésicule biliaire est possible mais très rare. Cinq cas sont signalés par SANDERS et aucun n'avait de métastases. Cette localisation paraît bénigne et la cholécystectomie semble le traitement adéquat.

Quant aux localisations pancréatiques, nous savons qu'elles existent. Rarement décrites, leur traitement ne saurait être codifié pour le moment.

II. TRAITEMENT MEDICAL

Dans la carcinoïdose du tube digestif, le traitement chirurgical doit être complété par un traitement médical. Malheureusement, nous sommes encore loin d'avoir trouvé un antagoniste efficace de la sérotonine.

Au cours de ces dernières années, furent découvertes de nombreuses substances antagonistes, capables d'inhiber expérimentalement, et de façon spécifique, l'action de la sérotonine. La plupart d'entre elles appartiennent aux dérivés de l'ergot de seigle dont l'action antimigraineuse est connue depuis longtemps. Nous citerons quelques-uns de ces produits : le tartrate d'ergotamine, le phénotolamine ou dibénylène, et le plus connu, l'acide diéthylamide-lysergique ou LD5 25, dont aucun n'est vraiment efficace en clinique humaine.

Ainsi, le LD5 25 par exemple, dont des doses infimes de l'ordre du gamma s'opposent expérimentalement à des doses de l'ordre de plusieurs milligrammes de sérotonine provoque, injecté à l'homme, une psychose hallucinatoire (désorientation avec hallucinations colorées et reflux de souvenirs jusque là oubliés) rappelant la schizophrénie. Son dérivé, le BOL 148 ou 2 brome-d-acide-lysergique-diéthylamide, n'entraîne pas de psychose chez l'homme, mais bloque la contraction du muscle lisse, due à la sérotonine.

Un autre produit, connu sous l'abréviation UML 491 possède une action antisérotonique 4 à 8 fois plus forte que celle du LD5 25. Il s'agit du butanolamide de l'acide diméthyl-lysergique encore appelé méthysergide ou UML 491. Ce dernier est très proche du malléate de la butanol-amide-2 de l'acide d-lysergique ou méthylergobasine ou méthergine très employé en obstétrique et en gynécologie pour ses propriétés utérotoniques.

Toutes ces substances montrent expérimentalement une activité antisérotonique plus ou moins importante ; mais leur effet en clinique humaine est très réduit et varie d'un individu à l'autre. Par exemple, l'UML 491, qui injecté par voie sous-cutanée à raison de 10 mg/kg, assurait une protection complète contre les effets de 100 mg/kg de sérotonine injectée par la même voie est sans effet sur les bouffées vasomotrices, les flushes provoqués par un carcinoïde du grêle ; seules les diarrhées sont atténuées et chez certains malades supprimées par ce produit. Quant à la sécrétion de 5-HIAA dans la carcinoïdose, elle n'est nullement modifiée.

En fait, les résultats obtenus en clinique avec cette drogue sont assez controversés.

COHEN ayant traité un sujet atteint d'un syndrome carcinoïdien pendant 7 mois avec l'UML

491, constata une amélioration ; il en est de même de M. JAUBON et A. BORIES qui affirment avoir obtenu avec ce produit un "effet indiscutable sur la fréquence et l'intensité des bouffées vasomotrices, sur la dyspnée, et l'abondance des diarrhées sans toutefois empêcher l'installation lente d'une cachexie oedémateuse".

En revanche, R. LANZ n'observe pas d'atténuation des flushes et la sécrétion de 5-HIAA n'est pas du tout modifiée par l'emploi de l'UML 491. Signalons en passant que cette substance a été essayée sans succès dans notre cas n°1.

Tout cela prouve que nos connaissances sur les antisérotoniniens sont bien loin d'être complètes. Nous sommes encore à la période du début, des tâtonnements.

Mais disons d'ores et déjà que de tous ces produits, la chlorpromazine paraît, pour le moment, le plus efficace. Elle atténue les flushes et diminue les diarrhées.

Citons encore un autre antisérotoninien récent, le déséridol ou méthylsergide dont l'action anti-diarrhéique est assez spectaculaire. Il atténue en outre la fréquence et l'intensité des flushes. Nous avons constaté ses effets sur deux de nos malades (cas n°1 et 4).

Enfin, pour conclure, disons que les antisérotoniniens se divisent en deux groupes; les uns ont une certaine analogie structurale avec la sérotonine elle-même et agissent par compétition antimétabolique. Ce sont par exemple les BAS analogue benzylé de la sérotonine ou le bromo-acide-lysergique-diéthylamide qui luttent contre la sérotonine soit en spoliant en sa faveur la dégradation du tryptophane ou encore en bloquant son catabolisme par action directe sur le 5-hydroxydécarboxylase. Les seconds, telle que la chlorpromazine agissent sur les symptômes produits à distance par la

sérotonine, ils atténuent ainsi les bouffées vasomotrices, les diarrhées, mais ils sont sans effet sur la sécrétion de 5-HIAA, métabolite de la sérotonine.

On luttera encore contre l'hyperproduction de sérotonine par :

1° un régime diminuant l'apport alimentaire en tryptophane; il sera pauvre en protéines, lait, oeufs, avec suppression de bananes qui contiennent beaucoup de sérotonine. En revanche, ce régime sera riche en acide nicotinique ou en nicotinamide (levure de bière, foie) pour lutter contre les lésions cutanées de la pellagre.

Mais c'est une mesure sans grande valeur, prônée par certains auteurs et négligée par d'autres. Car si l'on diminue bien la production de sérotonine et par conséquent l'élimination de 5-HIAA, on est en revanche sans action sur le syndrome endocrinien.

2° Iproniazide. C'est un dérivé isopropylique de l'hydrazide de l'acide isonicotinique, utilisé comme tuberculostatique. Ce produit forme avec le co-ferment de la monoamine-oxydase une liaison inactive et inhibe ainsi temporairement la dégradation de la sérotonine.

D'autres auteurs ont essayé sans beaucoup de succès :

1) les isotopes radioactifs

a) l'argent : mais on constata, lors d'autopsies, que l'argent s'amassait dans le foie et la peau, bien plus que dans les tumeurs.

b) l'or radioactif colloïdal (198 AU) a été utilisé par GOBLE contre les métastases hépatiques. Cet auteur obtient, avec une injection i.v. de 80 millicuries d'or radioactif, une large concentration au niveau du foie et constata une disparition temporaire des flushes et des bronchospasmes. Malheureusement ce n'était

qu'une amélioration momentanée et très courte pendant laquelle on trouva une nette diminution de la sérotonine dans le sang et dans les urines. Mais, chose curieuse, l'élimination de 5-HIAA n'a pas été modifiée.

2) Enfin, quelques auteurs ont essayé la radiothérapie sur la tumeur et sur ses métastases. Les effets sur la croissance de la tumeur ont été nuls ou presque.

Ces divers traitements sont évidemment complétés par des adjuvants symptomatiques, soit :

1. Tonicardiaques dans l'insuffisance cardiaque
2. Sali-diurétiques contre les oedèmes
3. Bronchodilatateurs
4. Dans les diarrhées profuses, on veillera aux déperditions électrolytiques
5. Contre les lésions cutanées, la nicotinamide est indiquée.

CAS PERSONNELS

-:-

Nous avons réuni 22 observations de carcinôme du tube digestif traités pendant ces 15 dernières années dans le Service universitaire de chirurgie du Professeur F. SAEGESSER de l'Hôpital Cantonal de Lausanne. Nous y joignons deux autres cas que le Dr. J.R. HOFSTETTER a eu l'amabilité de nous passer.

Nous les avons classés de 1 à 24 pour faciliter la suite de notre commentaire.

Observation n°1 : V.G..., 1931

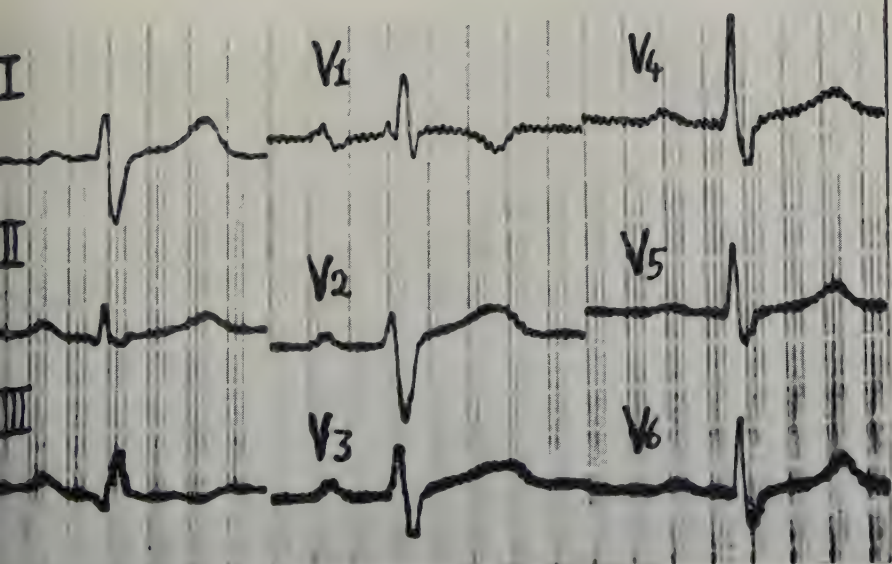
Antécédents personnels : rien de particulier à signaler.

Affection actuelle : de 1949-1950 le malade ressent, pour la première fois, une certaine dyspnée qui apparaît surtout aux contrariétés (il serait colérique s'il se laissait aller, mais "il rentre ses colères"). Les crises d'"asthme", comme il les appelle durent quelques minutes et apparaissaient surtout le matin. Elles étaient suivies de rougeur des mains, d'enflure du visage. Pas encore de dyspnée d'effort à cette époque. Un demi-comprimé d'Asmac le soulageait beaucoup.

En 1951, à l'école de recrues, à la suite d'une altercation avec son caporal, il fait une crise particulièrement violente qui aurait duré plusieurs heures; il se serait même évanoui. Il restera deux jours à l'infirmerie de l'école de recrues où on notera une tension

Figure 1 : V. G...

Figure 2
Electrocardiogramme



artérielle normale, mais une tachyarythmie à l'effort ; l'ECG est en ordre (Fig.2). Pas de crises pendant ce temps. Quatre jours plus tard, il retourne à l'infirmierie. Cette fois, il est méconnaissable, a de la peine à marcher, est en proie à une forte dyspnée tant à l'inspiration qu'à l'expiration, il est angoissé. Il est pâle, la face bouffie, les lèvres enflées, épaisses, cyanosées; les paupières et les oreilles sont fortement oedématisées. On retient alors le diagnostic d'oedème de la face très prononcé, d'origine probablement allergique. Les crises sont favorisées par la fatigue ou l'effort même léger. On pense à un oedème de Quincke, à une allergie familiale (trois tantes asthmatiques).

Par la suite, il refait des crises aussi violentes, toujours dans la matinée, qui ne l'ont pas inquiété outre mesure.

En 1955, il constate l'apparition d'une cyanose au visage. Il a maintenant des vertiges, souffre de céphalées frontales et le sommeil est difficile. Ces crises deviennent de plus en plus fréquentes et plus violentes. Il les sent venir quelques minutes à l'avance : malaise, engourdissement des extrémités, angoisse, dyspnée, puis bouffées de chaleur au visage qui devient rouge. Le tout est accompagné de borborygmes abdominaux. Ses camarades l'appellent "le caméléon".

Les crises durent quelques minutes et se répètent 2 à 3 fois dans la matinée. Il n'a jamais présenté de crise la nuit et très rarement l'après-midi. Ces crises sont toujours accompagnées de diarrhées profuses, plusieurs fois par jour (jusqu'à 20 selles par jour). On note encore une oligurie matinale. Les crises laissent subsister derrière elles un oedème très net, surtout au visage et au dos de la main.

Le 30 mai 1958, le patient est hospitalisé à la polyclinique médicale.

Status d'entrée : il s'agit d'un jeune homme de 27 ans bien constitué, pesant 90 kg pour une taille de 185 cm. On est frappé par une cyanose des joues et des lèvres. La peau de la partie supérieure du corps est très légèrement cyanosée. Le pharynx est très rouge avec écoulement postérieur ; amygdales calmes, non agrandies. On ne note pas de ganglions cervicaux ; la thyroïde n'est pas augmentée de volume.

Les poumons sonnent, vibrent et respirent normalement en dehors des crises. Pendant celles-ci, on entend un stridor expiratoire.

Status cardio-vasculaire : pouls faible variant entre 70 et 90/minute au repos ; il s'accélère jusqu'à 105/minute pendant les flushes. La tension est faible entre 90/70 mm Hg, et 110/80 mm Hg ; elle n'a jamais dépassé cette valeur pendant les flushes. L'auscultation cardiaque montre un petit souffle systolique doux au niveau du 4e espace intercostal des deux côtés du sternum, avec un éclat de B2 et un petit souffle protodiastolique court, débutant après un petit intervalle libre qui le sépare de B2.

Appareil uro-génital : rien de particulier.

Membres inférieurs : on note l'apparition d'une cyanose localisée au genou et au pied juste au moment des crises.

Le système nerveux est en ordre.

Status local : l'abdomen est symétrique, plat. La peau est de coloration normale. Il est souple, indolore partout sauf dans la fosse iliaque droite où la palpation appuyée déclenche une douleur au Mac Burney. Pas de signe de péritonisme, pas de douleur à la détente ipsi- et contro-latérale. Rovsing négatif. Le foie est agrandi, dur, dépassant de deux travers de doigt le rebord costal. Pas de splénomégalie.

Examens de laboratoire : Formule sanguine : 100 p.cent d'hémoglobine ; 5.000.000 globules rouges ; 3.500 globules blancs. Neutrophiles : 45 p.cent, bâtonnets 2 p.cent, éosinophiles : 1,5 p.cent ; basophiles : 0,5 p.cent. Monocytes 10 p.cent, lymphocytes 40 p.cent. Plasmo-cytes 1 p.cent. Thrombocytes 292.000 ; immédiatement après un flush : 205.000. Glycémie : 0,91 g %₁₀₀ . VS 4/8.

Takata négatif, bilirubine directe négative, indirecte 12 mg%₁₀₀.

Cholestérol total 1,27 ; estérifié 1,0 ; rapport 79 p.cent.

Electrophorèse : protéines totales 7,6 p.cent. Albumines 52 p.cent ; globulines alpha 1 = 66 p.cent, globulines alpha 2 = 10,5 p.cent ; globulines bêta 12,3 p.cent, globulines gamma 18,6 p.cent.

Urine : albumine : traces ; sucre : 0 ; urobilinogène augmenté ; urobiline : 0 ; sels biliaires : 0 ; bilirubine : 0.

Sédiment : oxalates ++, leucocytes 1-2/champ.

Diazoréaction négative.

Le test de diagnostic de SJOERDSMA est fortement positif.

Dosage de sérotonine dans le sang : 1,536 mg/cc de sang total. 5-HIAA des urines de 24 h dosé selon la méthode de UDENFRIEND : 0,19 mg/cc d'urine. 155 mg/24 heures.

Test à la réserpine : l'injection i.v. de 2 mg de Serpasil déclencha 4 flushes très violents, des diarrhées et une congestion nasale. La chute de pression a été faible, l'élimination de 5-HIAA n'a pas été modifiée de manière significative.

Le cathétérisme cardiaque fait le 29 mai 1958 a montré une pression normale dans l'artère pulmonaire (24/10 mm Hg avec une moyenne de 12 mm Hg), qui n'a pas été modifiée lors des 3 flushes qui sont survenus au cours de l'examen, dont l'un à la suite d'une injection i.v. de 1 mg de Serpasil. Aucun gradient de

pression systolique entre l'artère pulmonaire et le ventricule droit, ce qui exclut une sténose des valves pulmonaires. Par contre, il y a des anomalies de la tricuspide. La pression dans l'oreillette droite est élevée à 20/10 mm Hg, moyenne 14 mm Hg, et le gradient de pression diastolique de 4 mm Hg entre l'oreillette et le ventricule droits permet d'affirmer l'existence d'une sténose tricuspidiennne.

Il y a vraisemblablement une insuffisance tricuspidiennne associée du fait de la présence d'une onde de régurgitation systolique dans l'oreillette droite.

Cette double atteinte tricuspidiennne est la cause du petit débit cardiaque (3,8 litres/minute, ce qui donne un index cardiaque de 1,85 litre /minute/m²). Elle suffit à expliquer le petit pouls, les anomalies de l'auscultation de la radioscopie et de l'ECG.

Les examens radiologiques ne donnent pas grand chose : radiographie du thorax (Fig.3): silhouette cardiaque légèrement agrandie. Transit baryté fait à deux reprises : pas d'anomalie. Cet examen est d'ailleurs gêné par la grande accélération du transit que présente le malade ; le baryum gagnait le côlon en une demi-heure.

En conclusion, l'association de tant de signes pathologiques impose le diagnostic de carcinoïde du tube digestif, diagnostic confirmé par des dosages de sérotonine et surtout du 5-HIAA.

L'opération a eu lieu le 6 juin 1958 : laparotomie médiane sus- et sous-ombilicale. On trouve :

1. Un foie farci de métastases dans le lobe droit aussi bien que dans le gauche, dont certaines sont grosses comme une mandarine; il y avait en tout un peu moins de tissu métasta-

tique, nacré, dur que le parenchyme normal (Fig.4).

2. La tumeur primitive se trouvait à 30 cm environ de la valvule de Bauhin; le grêle est étranglé à ce niveau. Il s'agissait d'une tumeur sous-séreuse de la taille d'une petite noix (Fig.5). Dans le mésentère adjacent, il y avait plusieurs métastases de volume variable : oeuf de pigeon et autres plus petits. Résection segmentaire large et anastomose termino-terminale. On a enlevé un fragment de l'iléon long de 41,5 cm au sein duquel l'anatomo-pathologiste a trouvé "une tumeur grosse comme une cerise soulevant la muqueuse sur ses bords et ombiliquée en son centre" (Fig. 6).

En regard, la séreuse est rétractée, blanchâtre. Au microscope, on trouve une infiltration néoplasique de la muqueuse et de la paroi par de petites travées ou bourgeons épithéliaux dont les éléments ont une taille moyenne, des noyaux arrondis à chromatine régulière et de taille inégale. Plusieurs noyaux sont en picnose. Les mitoses sont exceptionnelles. Le cytoplasme est pâle. Ces éléments ne sont pas nettement argento-réducteurs.

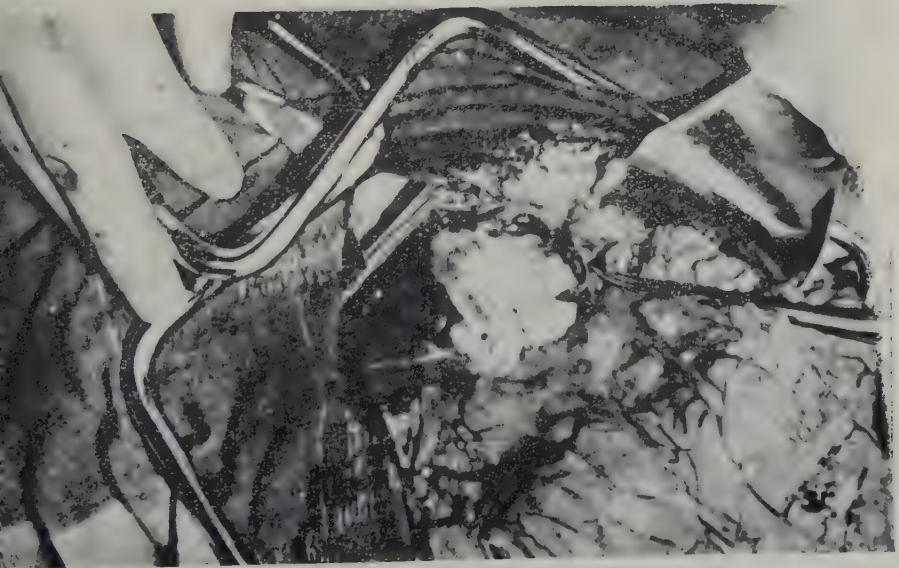
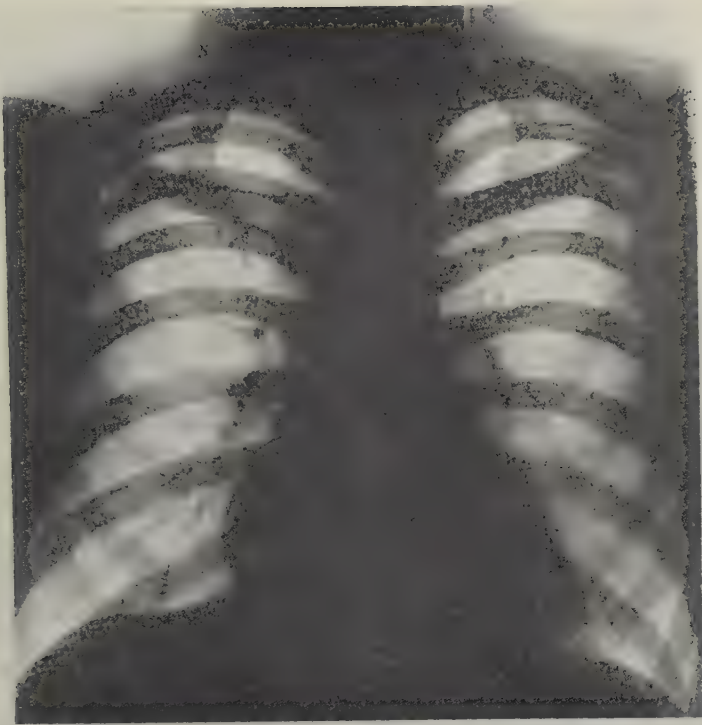
En regard de la tumeur, au niveau de l'insertion du mésentère, on trouve une métastase grosse comme un pois et une autre comme une cerise. L'examen histologique révèle que ces métastases mésentériques sont de même nature que la tumeur primitive. Il en est de même de deux ganglions mésentériques.

Conclusion : carcinoïde avec métastases ganglionnaires.

Nous signalons qu'au cours de l'opération, le patient a présenté de nombreux flushes et des bronchospasmes, particulièrement lors des palpations de la tumeur ou des métastases hépatiques. Ces symptômes disparurent au cours de la deuxième partie de l'opération, soit après la résection du grêle et des métastases

Figure 3
Thorax n° 1 - 1958

Figure 4
Métastase hépatique



mésentériques. Une autre chose nous a frappé : le fragment réséqué continua de présenter des contractions péristaltiques pendant plusieurs minutes dans le bassin réniforme.

Ce patient est régulièrement suivi jusqu'à maintenant ; nous l'avons revu encore le 18.1.1965. Le traitement médical a été le suivant : échec total de l'antisérotoninien UML 491, qui a non seulement été sans action sur les flushes, mais a provoqué des symptômes secondaires désagréables (malaises vagues d'allure grippale). Par contre, l'administration de chlorpromazine à raison de 3x1 comprimé de 25 mg/jour a eu un résultat spectaculaire : diminution du nombre et de l'intensité des flushes, atténuation des troubles respiratoires et disparition des diarrhées.

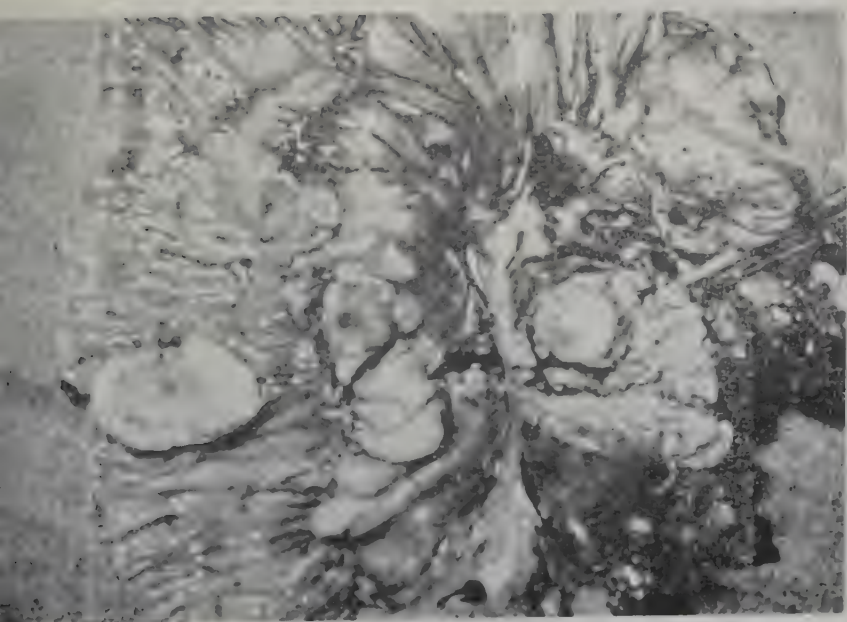
Le largactyl était associé au début au phénergan pour peu de temps d'ailleurs, car le patient qui trouvait que ces médicaments le rendaient trop somnolent, cessa vite de les prendre ; se contentant d'un seul comprimé de largactyl le soir avant de se coucher. Le largactyl a été remplacé alors par le déséril à raison de 3 comprimés par jour, un comprimé après chaque repas. Ce traitement est scrupuleusement poursuivi jusqu'à maintenant.

Evolution : le patient a bien supporté l'opération et les suites immédiates ont été simples ; départ dans les délais normaux. Malheureusement, les flushes persistent et nous n'avons pas de changement dans les dosages de 5-HIAA. En effet, nous trouvons les résultats suivants :

- dosage de la sérotonine dans la tumeur :
1,265 mg/g de tumeur
- dosage de 5-HIAA dans les urines :

Figure 5
Tumeur iléale

Figure 6
Pièce opératoire : tumeur primitive
et métastases ganglionnaires



date	vol.urines/24 h	5-HIAA/24 h	5-HIAA/ml d'urine
11.6	800 ml	23,0 mg	28,8 g
12.6	500 ml	16,3 mg	32,7 g

Ces résultats montrent que l'élimination urinaire de 5-HIAA est restée du même ordre de grandeur qu'avant l'opération. Les résultats sont satisfaisants : plus de diarrhées sauf quand le malade oublie de prendre le déséril ou encore à l'épuisement du stock. Les selles sont normales, régulières, une fois par jour habituellement ; crises de diarrhées avec 10 à 20 selles par jour, selles liquides, claires, parfois jaunes à chaque interruption du médicament. Les flushes ont nettement diminué d'intensité, mais restent très fréquents. Ils sont toujours annoncés par des prodromes : picotements des extrémités et du visage, oppression, angoisses immédiatement suivies par le flush accompagné de dyspnée et de borborygmes sonores. Parfois, il ressent des contractions intestinales, mais pas de douleurs à proprement parler. De temps en temps, soit 2 à 3 fois par mois, il observe de gros flushes avec oedème du visage, cyanose et bradyspnée intense. Ces crises ne sont jamais spontanées, mais provoquées par des contrariétés, de l'énervement. Il a remarqué que le vin blanc, le saumon fumé déclenchaient des crises ; alors que le whisky lui procure une sensation de bien-être et qu'un comprimé d'Asmac lui coupait les plus grosses crises de dyspnée. Ce dernier symptôme devient d'ailleurs de plus en plus intense. Dyspnée d'effort essentiellement à la marche, à la montée. Lui qui était un footballeur avant sa maladie est actuellement obligé de faire des pauses tous les 500 mètres chaque fois qu'il force ses pas.

En outre, on voit un peu d'oedème malléolai-

Figure 7
Jambes

Figure 8
Cliché thoracique n° 2 - 1965



re surtout à la fatigue, le soir. A plusieurs reprises, la rétention d'eau est vraiment importante, et une cure d'Esidrex - voire d'Hygroton, est nécessaire. De plus, les bronchites sont de plus en plus fréquentes, mais il n'a jamais fait jusqu'ici d'œdème aigu du poumon. Au dernier contrôle, soit à la date du 18.1. 1965, nous avons trouvé :

Status général : homme âgé maintenant de 34 ans, bien constitué, afebrile, ayant un pouls à 72, une tension artérielle à 120/70 et pesant 80 kg. Poumons : respiration rapide, superficielle avec tirage sus-sternal. On notait une bradyspnée expiratoire avec des sibilances dans les deux champs. Râles de stase aux bases. La matité cardiaque est très augmentée, le choc de la pointe bien au-delà de la ligne médio-claviculaire. A l'auscultation, on trouve un petit souffle systolique audible au foyer pulmonaire accompagné d'un souffle diastolique audible le long des bords du sternum, surtout dans le 4e espace intercostal. Ce souffle est variable, intense à l'inspiration, s'atténuant et parfois absent à l'expiration.

Organes uro-génitaux : en ordre.

Système nerveux : en ordre.

Status local :

1. Les téguments du visage sont cyanosés ; cyanose intense, permanente au niveau des lèvres et des pommettes. Le pavillon des oreilles est bleu ; sur la nuque, on note des taches brunes , plus moins étendues. Au thorax, la cyanose est moins intense, en pélerine, prenant la face antérieure du thorax et remontant sur les bras. De plus, rougeur des poignets.

Au niveau des jambes (Fig.7), la peau est modifiée, épaissie, dure, lisse, luisante et couverte de taches brunes remontant jusqu'au tiers supérieur de la jambe à gauche, couvrant entièrement la cheville. Le dos et la plante des

pieds sont épargnés. Sur la jambe droite, on retrouve la même topographie, mais moins étendue. La sensibilité superficielle n'est pas modifiée au niveau de ces zones.

2. Abdomen : à l'oeil nu, on note une hypertrophie hépatique, comblant le creux épigastrique. Le foie est énorme, dur, bosselé, dépassant de cinq travers de doigt le rebord costal gauche; il descend encore plus bas à droite ; son bord inférieur est dur, irrégulier. La palpation du foie hypertrophique déclenche à plusieurs reprises de petits flushes. Le reste de l'abdomen est souple, pas de masse pathologique palpable ; indolore partout sauf dans la fosse iliaque droite où la palpation appuyée est sensible. En outre, on entend continuellement des borborygmes.

Les examens de laboratoire ont tous donné des résultats normaux, particulièrement les tests hépatiques.

Sérotonine plasmatique 0,2-0,3 mg/ml %

Seule la 5-HIAA est très fortement élevée à 355 mg/24 h.

Le scintigramme hépatique montre un foie en position normale, très agrandi (22 cm de hauteur et 28 cm de largeur), inhomogène, présentant de nombreuses lacunes (Fig.8).

La radiographie thoracique montre une silhouette cardiaque très agrandie : hypertrophie de l'oreillette droite, mais hypertrophie du coeur gauche aussi. L'ECG montre un bloc de branche et une hypertrophie de l'oreillette droite. Le phonocardiogramme fait au moyen d'un nouvel amplificateur ESP TELCO confirme l'examen cardiaque externe et donne comme enregistrement (Fig.9) :

1) pouls artériel carotidien (palpé derrière l'angle maxillaire gauche, seul point où il est palpable sans contamination par le pouls veineux) + foyer tricuspide ; cet enregistre-

ment montre particulièrement la chronologie du souffle diastolique qui commence environ 150 ms après le 2e bruit cardiaque, qui paraît initié par un galop qui subit une nette accentuation pendant la systole auriculaire ;

2) montre les mêmes éléments ;

3) enregistrement du pouls veineux + 3G2. Le pouls veineux montre clairement un sommet A géant (onde auriculaire d'une oreillette droite hypertrophique se contractant contre une valve tricuspидienne sténosée). Dans la systole, le pouls veineux est contaminé par le pouls artériel. Le tracé montre encore le souffle diastolique. Il existe aussi un souffle, mais nettement moins intense que le souffle diastolique.

Conclusions : La lésion prédominante est une sténose tricuspидienne serrée, qui engendre une hypertension veineuse et un débit cardiaque très diminué. Il est possible qu'il existe aussi une sténose pulmonaire, mais les signes en sont masqués par le petit débit cardiaque dû à la sténose tricuspидienne. Nous déplorons de ne pas avoir pu faire un cathétérisme cardiaque pour le moment, car le patient ne disposait pas de temps suffisant pour subir un contrôle fouillé. Nous espérons faire cet examen ultérieurement, dès que le patient sera plus libre. Cet examen nous apportera des renseignements précis sur l'intensité des lésions cardiaques et il pourra profiter alors d'une valvulotomie tricuspидienne ou éventuellement pulmonaire ce qui, sans aucun doute, améliorera la dyspnée.

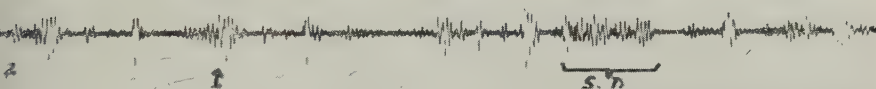
Ce cas présente beaucoup d'intérêt; d'abord, chose assez rare, il réunit tous les symptômes qui constituent le fameux syndrome carcinoïdien ; il nous a permis de vivre l'évolution de cette curieuse maladie. Nous avons ainsi pu voir jour après jour, non pas tant l'accentua-

Figure 9
Phonocardiogramme (février 1965)

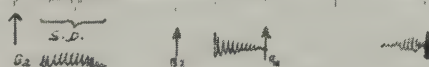
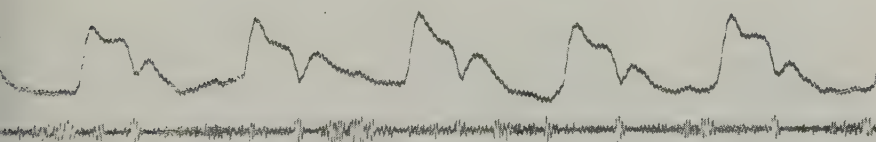
(1)



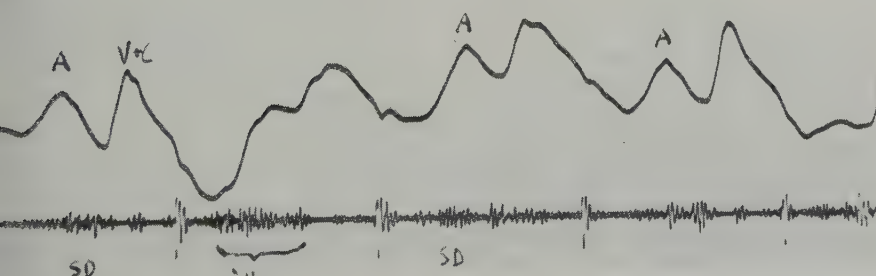
arotide



(2)



(3)



tion des flushes ou du nombre des diarrhées ou encore l'atténuation de ces mêmes signes sous l'action du déséril, mais surtout la formation de nouveaux signes :

1. cutanés : taches brunes à la jambe et surtout la modification de la peau dans ces régions, chose qui n'existait pas au début de la maladie. La peau est épaisse, dure, lisse ;
2. sur le plan cardiaque, nous assistons à une aggravation des lésions tricuspidiennes et pulmonaires ;
3. enfin, nous pouvons relever encore, du point de vue endocrinien une nette augmentation de l'activité des métastases hépatiques.

Il est vrai que notre dernier dosage de sérotonine est resté dans les valeurs normales, mais nous savons que la sérotoninémie n'augmente qu'au seul moment des flushes. Par contre, la valeur du 5-HIAA dans les urines des 24 heures, signe beaucoup plus fidèle, est extrêmement élevée, signant une activité métabolique très accusée (presque 20 fois plus).

Autre chose encore à propos de ces métastases essentiellement hépatiques, nous constatons que le foie, bien qu'il soit entièrement truffé de métastases, les tests hépatiques ne sont pas modifiés, le parenchyme restant est capable d'assumer convenablement ses fonctions excrétrices et métaboliques.

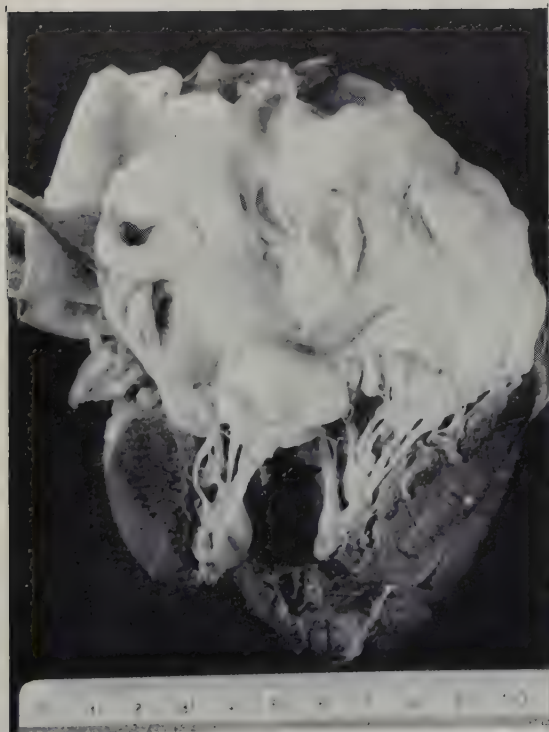
Observation n°2 : C.E., 1893

Rien de particulier dans les antécédents personnels, à part une prostatectomie en 1949 et un léger ictère sur lithiase vésiculaire ayant vite rétrocedé, en août 1960.

L'affection actuelle remonte à novembre 1960 où le patient se plaint d'inappétence, de ballonnement post-prandial, de constipation. De

Figure 10
C.E. Tricuspid

Figure 11
C.E. Mitrale



plus, amaigrissement de 26 kg en un an et quelquefois des bouffées de chaleur en allant aux toilettes. A cette époque, à part les bouffées de chaleur, rien n'évoquait une éventualité de carcinoïdose.

En 1961, il est opéré pour iléus sur anneau constrictif de l'iléon. Résection segmentaire et anastomose latéro-latérale. Le mésentère est infiltré ; on note quelques ganglions ; le foie n'a pas été exploré. Histologie : carcinoïde du grêle extirpé en tissu sain. Ganglions : hyperplasie simple. Pas de tumeur.

Est suivi régulièrement depuis lors. On constate au début de 1964 l'apparition de nouveaux symptômes : diarrhées, dyspnée d'effort et modification de la coloration du visage qui devient violet. De plus, oedème des paupières et des jambes et, à l'examen clinique, existence de flushes qui passaient inaperçus subjectivement. L'investigation cardiaque montra pour la première fois une insuffisance tricuspidiennne ; le foie était augmenté de volume. La laparotomie montre des métastases disséminées sur les deux lobes dont une biopsie révéla des cellules de taille moyenne avec de gros noyaux sans mitose et un cytoplasme contenant des granulations argento-réductrices. Les dosages de 5-HIAA donnent des chiffres très élevés :

21.2.64 : 234 mg/24 h

24.2.64 : 394 mg/24 h

Mais l'état du patient s'est péjoré et il est décédé en juin 1964 en insuffisance cardiaque. L'autopsie est particulièrement intéressante :

1) Atteinte cardiaque bilatérale ; la fibrose touchait les valves de la tricuspide, de l'artère pulmonaire et de la mitrale. Le coeur droit est dilaté ; fibrose périvasculaire du myocarde (Fig.10 et 11) ;

2) Sur le plan abdominal, récurrence de la tumeur

au niveau de l'anastomose qui se trouvait à un mètre de la valvule de Bauhin ;

3) le mésentère infiltré de tissu blanchâtre, mais pas de ganglions métastatiques visibles ;

4) le foie était truffé de métastases.

L'intérêt de ce cas est double. Tout d'abord parce qu'il présente une atteinte cardiaque bilatérale en l'absence de toute communication interauriculaire et en l'absence de toute trace d'adénome carcinoïdien bronchique ; ensuite, parce qu'il montre une récurrence au niveau de l'anastomose intestinale, ce qui prête à beaucoup de discussions.

Nous sommes particulièrement reconnaissants au Dr. J.R. HOFSTETTER d'avoir bien voulu nous prêter ce cas.

Observation n°3 : Z.W..., 1897

Affection actuelle : il s'agit d'un patient qui, depuis 1961, se plaint de douleurs abdominales à type de crampes, post-prandiales, survenant immédiatement après la prise d'aliments (5 à 10 minutes) et durant une demi-heure à 1 heure. La localisation est imprécise mais souvent péri-ombilicale. Les douleurs sont accompagnées de borborygmes audibles et de bouffées de chaleur avec rougissement du visage et transpiration.

En octobre 1962, il est examiné par le Dr. HOFSTETTER.

Status : obésité (85 kg). Coeur : action irrégulière avec des extrasystoles parfois en salves. Poumons : râles consommeants à la base gauche. L'abdomen est globuleux, souple, légèrement sensible dans la région péri-ombilicale. Le foie n'est pas agrandi.

Transit baryté : pas d'accélération du transit.

On constate une dilatation aérique intermittente d'une des premières anses grêles au pied de laquelle on remarque une tache barytée qui doit correspondre à une discrète stase.

Lavement baryté : quelques diverticules sigmoïdiens.

Une laparoscopie faite le 6.11.62 révéla un foie lisse, sans métastases. Par contre, dans l'hypocondre gauche, il y avait une anse grêle dilatée et au-dessous de laquelle on distingue très nettement une rétraction transversale de la paroi dont le fond est blanchâtre et la périphérie fortement vascularisée.

Dosage de 5-HIAA : 29,8 mg/24 heures.

Evolution : Le patient refuse toute intervention chirurgicale et depuis lors, il fait par périodes des symptômes de subocclusion cédant rapidement au traitement conservateur, et les flushes sont nets maintenant.

Observation n°4 : J.M.. . 75 ans

Antécédents personnels : à 12 ans, ulcère de l'oeil droit. En 1956, découverte fortuite d'une hypertension artérielle (en donnant du sang à la Croix-Rouge). En 1957, hospitalisation pour coliques intestinales sans diarrhées. On trouve à l'époque une diverticulose du sigmoïde. Depuis lors, suit un régime et prend volontiers des laxatifs pour aller à la selle.

Affection actuelle : le 22 août 1960, le patient est hospitalisé pour subilésus avec coliques abdominales, diarrhées durant depuis trois mois. L'inspection de l'abdomen permettait d'observer des reptations péristaltiques très apparentes et l'auscultation révélait des borborygmes accélérés. Un transit baryté fait le 26 août 1960 montrait un état de subilésus avec ectasie des anses grêles situées en amont d'une sténose qui n'a pas pu être précisée avec exac-

titude, mais qui siège vraisemblablement en projection de la zone para-ombilicale droite, pouvant être consécutive à des brides sur péri-diverticulite sigmoïdienne (connue depuis 1957 et confirmée par un lavement baryté récent). De plus, on notait un ralentissement du transit en amont avec hyperpéristaltisme et hypersécrétion, avec une petite hernie hiatale. Transféré en chirurgie le 31.8.1960, on remarquait alors un status général en ordre.

Status local : l'abdomen est ballonné, tendu, tympanique avec, à l'auscultation, par moments, d'importants borborygmes. On notait en outre une reptation des anses intestinales sous la paroi à intervalles réguliers (20 mn).

Laparotomie du 8.9.1960 : à l'union des tiers moyen et inférieur de l'intestin grêle se trouvait un mésentère infiltré d'une masse d'aspect néoplasique qui le rétractait, qui attirait et rétrécissait le grêle, ne laissant qu'un pertuis dans la lumière intestinale. L'anse dilatée en amont était couverte de quelques grains de la grosseur d'un noyau de cerise, durs.

L'examen histologique de l'intestin comme du mésentère montre qu'il s'agissait d'un carcinome.

Réséction segmentaire large de 20 cm et anastomose bout à bout. Les suites opératoires ont été pénibles, marquées par des diarrhées rebelles à tout traitement habituel. Seul le déséril les fit cesser presque instantanément. Malheureusement, le patient est décédé le 3.10.1960 à la suite d'un ictus avec coma profond, flaccidité des quatre membres et déviation conjuguée des yeux à gauche.

Autopsie : signes discrets de péritonite généralisée avec collection purulente au niveau d'un lâchage d'un point de suture. Stéatose du

foie. Pas de métastases. Coeur : très faible imprégnation graisseuse en foyers. Poumons : alvéoles dilatées, remplies d'un liquide d'œdème. En ce qui concerne le système nerveux central, on a trouvé à l'ouverture de la boîte crânienne une petite quantité de sang liquide dans la région temporo-occipitale gauche.

Observation n°5 : Mme F.M..., 64. ans

Affection actuelle : depuis l'automne 1959, la malade présente de temps en temps des lourdeurs abdominales basses accompagnées de douleurs vagues sans localisation précise, non rythmées par les repas. Pas de faux besoins, pas de sang ni de glaires dans les selles. En février 1960, à l'occasion d'une grippe, elle consulte un médecin qui découvre à l'examen abdominal une masse dans le petit bassin à gauche. Le 11 mars 1960, un lavement et un transit barytés montrent une compression extrinsèque du grêle et du côlon.

Le 22 avril 1960, elle est opérée pour un kyste ovarien gauche. A l'opération, le gynécologue constate qu'il ne s'agit pas d'une tumeur ovarienne, mais abdominale. Il refuse sans procéder à l'ablation de cette masse et la patiente est transférée en chirurgie. Une nouvelle opération est faite le 2 mai 1960 : ablation d'une tumeur mésentérique et résection de 30 cm de l'intestin grêle. Il s'agissait d'une tumeur grosse comme une orange, située dans le mésentère, mal délimitée, touchant la racine de l'artère mésentérique supérieure. Elle était entourée d'une coque fibreuse, épaisse, contenant un tissu tumoral homogène, friable, brunâtre, cloisonnée dont l'analyse histologique s'est révélée être un carcinoïde.

L'examen anatomo-pathologique découvrira au sein du segment intestinal une tumeur de la grosseur d'un macaron, bien délimitée (2x2x1cm),

à surface grenue et montrant à la coupe un tissu gris jaunâtre, homogène. Au microscope, un tissu tumoral dans tous les plans de la paroi ainsi que dans le tissu adipeux voisin. Les éléments néoplasiques sont creusés de fines cavités glandulaires et contiennent des granulations argento-réductrices dans leur cytoplasme. Dans le mésentère, on trouve de nombreux ganglions infiltrés par le même tissu néoplasique. Notons que le foie ne présentait pas de métastases. Suites simples. Départ dans les délais normaux. Depuis lors, la patiente est régulièrement contrôlée tous les 6 mois ; elle se plaint de temps en temps de crises de diarrhées cédant d'ailleurs assez rapidement au largactyl ou à une cure de carbantrène. Il n'y a jamais eu de vrais flushes jusqu'à ces derniers temps.

Dernier contrôle le 18.1.1965 : la patiente se plaint de rougeur à la face et au tronc à la suite d'émotions ou à l'occasion d'une absorption d'alcool. Peu de diarrhées mais dyspnée surtout lors des crises.

Status général en ordre. Status local également.

Tests à l'alcool : deux gorgées de vin provoquent au bout de 3mn un érythème homogène de la face et du tronc avec bouffées de chaleur et une dyspnée plus intense.

Test à la réserpine +.

Scintigramme hépatique : zone suspecte dans la région interlobaire.

Sérotonine dans le sang : 0,03 à 0,04 $\mu\text{g./ml}$
Quantité de 5-HIAA/urines 24 heures : 21 mg

Observation n°6 : Mme T.O..., 82 ans

Dans son passé, elle a présenté une anémie pernicieuse en 1930, a subi une appendicectomie en 1945 et, la même année, une péritonite.

Il s'agit d'une femme âgée de 82 ans qui a

un long passé de subocclusion intestinale chronique, pour laquelle elle a été hospitalisée à trois reprises avec : sensation de ballonnement, douleurs vagues, constipation chronique, faux besoins, inappétence, vomissements, enfin arrêt des gaz depuis deux jours. Les différents examens (laboratoire, radiologiques, transit et lavement barytés) n'avaient chaque fois rien montré de particulier. Sédation rapide à un traitement médical et départ.

Devant la répétition de ce syndrome occlusif chronique, une laparotomie exploratrice est faite le 23.8.1963 qui révéla, dans la partie inférieure du grêle, une tumeur de la grosseur d'un macaron, blanchâtre, dure, infiltrant largement le mésentère (région des gros vaisseaux, artères et veines de l'angle iléo-caecal) qui est rétracté. Le foie présentait de petits placards arrondis, blanchâtres, durs : métastases.

Résection d'une longueur de 50 cm environ, anastomose termino-terminale. Histologie : carcinoïde infiltrant le mésentère. La patiente est régulièrement suivie par le Centre anti-cancéreux romand. Pas de récurrence. Elle a repris du poids, ne présente pas de flush. Elle a été revue pour la dernière fois le 18.1.1965. Nous n'avons rien relevé d'anormal, tant sur le plan général que sur le plan abdominal, si ce n'est une constipation chronique chez une femme âgée mangeant peu.

Observation n°7 : Mme M.U., 48 ans

Dans les antécédents personnels, on note une neurofibromatose de Recklinghausen depuis la naissance ; une maladie de Bouillaud, à 22 ans, avec séquelles cardiaques : sténose mitrale.

Affection actuelle : en octobre 1956, apparition d'un prurit accompagné de troubles digestifs sous forme de diarrhées, de coliques évo-

luant par des hauts et des bas. Le 20.2.1957, apparaît un ictère modéré. Elle est hospitalisée à la Polyclinique où différents examens faits permettent de retenir le diagnostic de :

- ictère par rétention sur un obstacle bas situé, tumeur comprimant le cholédoque ?
- de plus, insuffisance aortique avec sténose mitrale ;
- neurofibromatose.

Le 11.3.1957, la patiente est transférée en chirurgie où un transit baryté montra une compression extrinsèque de la partie inférieure de la deuxième portion du duodénum, suspecte d'ampullome. En outre, les tests hépatiques sont nettement perturbés. L'opération ne sera faite que le 30.4.1957.

Il s'agissait d'une petite tumeur arrondie, blanchâtre, ferme, de la grosseur d'une cerise, obstruant complètement l'ampoule de Vater. Le cholédoque est très dilaté (deux pouces), la vésicule est énorme, tendue. Le foie est augmenté de volume. Le pancréas est normal. Cholédocotomie, duodénotomie et extirpation de l'ampullome à l'anse électrique. On enlève à l'emporte-pièce une surface de muqueuse comme une pièce de 1 franc, le sphincter d'Oddi et l'abouchement du Wirsung. Réimplantation du cholédoque et du Wirsung à la muqueuse duodénale par une couronne de points séparés de catgut. Mise en place d'un tube de polythène transpapillaire dans le Wirsung et un drain en T dans le cholédoque.

Pathologie : carcinoïde très probable.

Dans les suites opératoires, trachéotomie pour encombrement bronchique et exitus par bronchopneumonie le 10.5.1957.

Autopsie :

- sténose mitrale
- valves mitrales soudées, très épaissies, calcifiées
- ventricule gauche augmenté de volume, l'endo-

carde est lisse

- poumon droit de consistance augmentée ; friable. Tout le lobe supérieur est parsemé d'un semis d'abcès contenant du pus verdâtre. Le lobe inférieur est vineux, friable ; crépitation nulle.

Cause immédiate de la mort :

- insuffisance cardiaque
- bronchopneumonie.

Observation n°8 : A.S., 69 ans

Agriculteur qui, en mai 1959, a fait un séjour à l'Hôpital cantonal pour hémorragies digestives (vomissements de sang et melaena). L'examen d'entrée ne trouve pas grand chose. Le transit baryté ne montre rien qu'une incisure spasmodique de la grande courbure avec des plis muqueux épaissis ; en particulier, on ne voyait pas d'image de varices oesophagiennes ni de hernie hiatale.

Une gastrotomie donnera l'explication des hémorragies sous forme d'ulcérations superficielles multiples de la région fundique de l'estomac.

Opération selon Sweet complétée par une pylorotomie extra-muqueuse. Un Meckel de la taille d'une noisette est réséqué en passant.

L'analyse histologique révèle, dans la sous-muqueuse, une petite tumeur lobulée qui infiltre légèrement la base de la muqueuse. Cette tumeur avait une structure adénomateuse, ses cellules sont cubiques, sans mitose ni atypie, présentant de fines granulations argentaffines. Entre les îlots adénomateux, se trouvait un stroma conjonctif fin, sans infiltration inflammatoire.

Les suites opératoires ont été simples. Le patient est depuis lors suivi régulièrement par le Centre anticancéreux romand. Pas de re-

chute, pas de syndrome carcinoïdien.

Observation n°9 : C.R..., 66 ans

Rien de particulier dans les antécédents personnels.

Affection actuelle : au retour d'un séjour récent au Liban où la patiente avait présenté des épisodes de gastro-entérite s'accompagnant de douleurs abdominales, de diarrhées importantes, de nausées et de vomissements, le tout accompagné de céphalées, d'inappétence et de fatigue, elle est hospitalisée en Médecine pour une hépatite d'origine virale. Vu les diarrhées présentées au Moyen-Orient, une amibiase est recherchée, mais les résultats sont négatifs. En revanche, lors d'une rectoscopie faite pour rechercher une rectite amibienne éventuelle, l'opérateur tombe sur une petite masse jaunâtre de la grosseur d'un petit pois située à la face antérieure du rectum et à 5 cm de la marge anale. Biopsie : carcinoïde.

A signaler que ni le lavement baryté, ni le transit baryté n'ont mis en évidence d'autres localisations de carcinoïde. Le dosage de l'acide 5-HIAA dans les urines est normal. Le taux sanguin de sérotonine est de 0,2 à 0,4 $\mu\text{g/ml}$. Les valeurs considérées dans la littérature comme normales sont en effet de 0,1 à 0,3 $\mu\text{g/ml}$.

Le 7.12.1964, on pratique une laparotomie pour excision d'une petite tumeur de la grosseur d'un grain de riz, jaune, située à la face antérieure du rectum. L'exploration abdominale ne montre pas d'autres localisations ; le foie est normal. Quelques ganglions au niveau du hile hépatique et sur le mésentère dont la biopsie révèle : adénite banale. On enlève l'appendice en passant.

Histologie : appendice neurogène ; suites simples.

Observation n°10 : J.B., 21 ans

Depuis 10 jours, souffre de douleurs vagues abdominales avec nausées ; ces douleurs se localisent de plus en plus dans la fosse iliaque droite avec une température oscillant entre 37 et 37,2°. A l'entrée, on pose le diagnostic de syndrome douloureux de la fosse iliaque droite.

A l'opération, l'appendicé est normal, court, fin, oblitéré à son extrémité par une petite tumeur. Histologie : carcinoïde.

Suites immédiates et lointaines normales.

Observation n°11 : A.T., 24 ans

Jeune femme se plaignant depuis un mois de douleurs sourdes continues dans la fosse iliaque droite. A l'entrée, la fosse iliaque droite est sensible.

Opération : appendicectomie à froid pour syndrome douloureux chronique de la fosse iliaque droite. L'appendice est long, fin, normal, légèrement enflé à son extrémité distale par une petite tumeur. Histologie : carcinoïde. Suites simples.

Observation n°12 : R.K.. 19 ans

Jeune homme souffrant depuis 4 jours de douleurs continues dans la fosse iliaque droite. A l'opération d'urgence, on trouve un appendice long, légèrement tuméfié à son extrémité distale. Histologie : carcinoïde. Suites simples.

Observation n°13 : M.B.. 27 ans

Se plaint depuis 24 heures de douleurs continues, vagues, se localisant de plus en plus dans la fosse iliaque droite, qui est douloureuse à l'entrée.

On procède à une appendicectomie d'urgence : l'appendice est normal, perméable. A sa pointe, on trouve une petite tumeur dont le résultat histologique est un carcinoïde.

Suites simples.

Observation n°14 : B.P..., 20 ans

Il s'agit d'une jeune fille qui souffre, depuis quelques jours, de lancées dans la fosse iliaque droite. Diagnostic d'entrée : syndrome douloureux de la fosse iliaque droite. On procède à une appendicectomie d'urgence et on trouve un appendice long, blanchâtre ; sa lumière est oblitérée dans sa moitié distale par un tissu fibreux dans lequel on reconnaît des cellules argentaffines : carcinoïde.

Suites simples.

Observation n°15 : M.J.G..., 16 ans

Cette jeune fille souffrait de douleurs dans la fosse iliaque droite depuis deux jours, avec vomissements. Diagnostic d'entrée : syndrome douloureux de la fosse iliaque droite.

A l'opération, on trouve un appendice long, normal. Sa pointe est partiellement oblitérée par une tumeur sous-muqueuse. Histologie : carcinoïde.

Suites immédiates et lointaines normales.

Observation n°16 : L.R..., 61 ans

Cette femme souffrait depuis deux ans de "crises de foie" avec ictère, douleurs sous-costales droites et décoloration des selles à chaque écart de régime (intolérance pour les graisses et le chocolat). Depuis deux semaines, elle se plaint de douleurs vagues : lourdeurs dans la fosse iliaque droite. On pose à l'entrée le diagnostic de lithiase vésiculaire (qui sera confirmé par une cholangiographie)

et appendicite chronique.

Cholécystectomie et appendicectomie : l'appendice est court, oblitéré à sa pointe par un tissu fibreux contenant des formations nerveuses en abondance ; au contact de celles-ci quelques petits îlots de cellules régulières, claires, à noyaux rond. La muqueuse et les plans sous-jacents sont réguliers, sans inflammation. Conclusion : appendicite neurogène, début de carcinoïde.

Observation n°17 : R.M.. 23 ans

Ce jeune homme souffre depuis 13 jours de piquées dans la fosse iliaque droite avec ballonnement après les repas. A l'examen d'entrée, on trouve un McBurney sensible à la palpation et on pose le diagnostic de syndrome douloureux de la fosse iliaque droite.

A l'opération, l'appendice est long, normal, sa pointe est oblitérée par un carcinoïde sous-muqueux. Suites immédiates et lointaines normales.

Observation n°18 : P.Sch..., 43 ans

Homme souffrant depuis cinq mois de douleurs dans la fosse iliaque droite survenant par crises. A l'entrée, la fosse iliaque droite est douloureuse.

A l'opération, on trouve un appendice long, turgescent à son extrémité distale. Histologie : carcinoïde de la pointe infiltrant la couche musculaire.

Observation n°19 : J.J..., 28 ans

Jeune femme se plaignant périodiquement de douleurs dans la fosse iliaque droite cédant spontanément. A l'occasion d'une nouvelle crise, on pratique une appendicectomie pour appendicite aiguë : l'appendice est long, hyperé-

mié, dilaté dans la moitié distale. Sa pointe est oblitérée par une tumeur carcinoïde. Les suites sont simples. La malade est suivie pendant trois ans.

Observation n°20 : J.M., 31 ans

Jeune femme sans passé important, souffrant de piquées dans la fosse iliaque droite depuis huit jours, accompagnées de nausées et d'insappétence. Diagnostic pré-opératoire : syndrome douloureux de la fosse iliaque droite.

Appendicectomie : appendice long, tuméfié dans sa moitié distale, sa pointe est trapue en battant de cloche, recouverte de fibrine. Histologie : carcinoïde de la pointe infiltrant la musculaire et même la séreuse.

Suites simples.

Observation n°21 : L.S., 28 ans

Femme souffrant de douleurs intenses dans la fosse iliaque droite depuis huit jours. A l'examen, la fosse iliaque droite est douloureuse, le toucher rectal révèle un Douglas sensible à droite.

A l'opération, on trouve une appendicite aiguë et l'histologie révèle un carcinoïde de la pointe détruisant la muqueuse et infiltrant la couche musculaire.

Suites simples.

Observation n°22 : E.M., 22 ans

Cet homme souffre depuis six mois de vagues douleurs et de lancées dans la fosse iliaque droite. Depuis 24 heures, nouvelle crise violente avec signes de péritonisme. A l'examen, la pression et la détente de l'abdomen sont douloureuses dans la fosse iliaque droite; le

toucher rectal est également douloureux à droite.

Appendicectomie pour appendicite aiguë : l'appendice est gros, boudiné, prêt à perforer, présentant une tumeur carcinoïde à sa pointe; en regard la muqueuse est ulcérée.

Observation n°23 : M.B... 29 ans

Malade souffrant de douleurs abdominales, nausées, vomissements et fièvre. A l'examen, l'abdomen est diffusément tendu avec douleur élective dans la fosse iliaque droite. Le toucher rectal est douloureux à droite.

Diagnostic pré-opératoire : appendicite aiguë.

A l'opération, on trouve un appendice gros, perforé, nécrotique, rétrocaecal.

Histologie : tumeur carcinoïde de la pointe.

Observation n°24 : L.B.. 75 ans

Il s'agit d'une femme diabétique, hypertendue et porteuse d'un goitre nodulaire, souffrant depuis des années de constipation opiniâtre. Lors d'un contrôle, son médecin découvre au toucher recto-vaginal une masse dans le Douglas à droite et l'adresse à la Maternité où un lavement baryté montre une distension du bas-fond caecal avec image lacunaire sur son bord interne. Cet examen est complété par un transit baryté qui montre un ralentissement du transit du grêle sur obstacle incomplet de la région iléo-caecale pouvant correspondre soit à un néoplasme de la valvule de Bauhin, soit à une compression extrinsèque.

A l'entrée, l'abdomen est globuleux, souple, tympanique ; pas de masse palpable. Toucher rectal : masse souple et indolore à surface irrégulière dans le Douglas à droite. Toucher vaginal : utérus myomateux. Les autres examens

(urographie i.v., rectoscopie, cystoscopie) ne montrent rien de pathologique.

Laparotomie exploratrice : foie en ordre, grêle très dilaté. La région de la valvule de Bauhin est occupée par une tumeur bourgeonnante grosse comme une noix, infiltrant la paroi caecale. L'appendice est grisâtre, recourbé sur lui-même ; sa lumière est oblitérée par un tissu conjonctif dans lequel on trouve des îlots de cellules claires, polyédriques, à noyaux réguliers, riche en chromatine : carcinoïde. La tumeur de la valvule de Bauhin est de même structure histologique que la tumeur appendiculaire. De plus, on notait une infiltration du caecum au niveau de la base d'implantation de l'appendice ; et quelques ganglions mésentériques au niveau des dernières anses iléales, mais l'histologiste n'y trouvera pas d'infiltration métastatique.

On pratique une hémicolectomie emportant la dernière anse iléale (30 cm) et anastomose termino-terminale iléo-transverse.

Dans les suites, apparition précoce de diarrhées profuses calmées légèrement par la chlorpromazine. Malheureusement, apparition d'une suppuration de la paroi paraissant provenir d'un abcès intra-abdominal avec détérioration de l'état général interdisant une nouvelle intervention et exitus quatre mois après l'opération.

A signaler que la sérotonine dans le sang après l'opération était de 0,0984 $\mu\text{g/cc}$ de sang ; le 5-HIAA dans les urines à 19,27 gamma/cc, miction 1000 cc soit 19270 gamma ou 19,27 $\mu\text{g}/24$ heures.

COMMENTAIRES SUR LES CAS PERSONNELS

-:-

Nous avons groupé ci-dessus tous les cas de carcinoïdes du tube digestif traités dans le service universitaire de chirurgie de Lausanne (Professeur SAECESSER) pendant les 15 dernières années.

Cette collection est modeste, mais variée. Elle comprend :

1. 6 carcinoïdes du grêle
2. 1 carcinoïde d'un diverticule de Meckel
3. 1 carcinoïde du rectum
4. 1 ampullome de Vater
5. 15 carcinoïdes appendiculaires.

Nous n'insisterons pas sur les deux cas de carcinoïde de Meckel et du rectum qui furent des découvertes fortuites dépourvues d'originalité.

L'âge de nos malades varie entre 16 et 84 ans et si leur majorité, surtout pour les carcinoïdes appendiculaires, est jeune, plusieurs d'entre eux avaient largement dépassé la soixantaine. Si les femmes sont plus nombreuses pour les cas appendiculaires, la répartition des deux sexes est la même pour les autres localisations.

La nature des plaintes et leur durée varient avec la localisation du carcinoïde ; aussi nous paraît-il judicieux de traiter à part les carcinoïdes appendiculaires.

I - LES CARCINOIDES DU GRELE

Nous en avons 6 observations. Notre observation n°1 groupe tous les symptômes qui constituent le syndrome carcinoïdien : diarrhées, flushes, métastases hépatiques énormes, dyspnée, atteinte tricuspidiennne, pellagre. Rien n'y manque ; nous avons relaté en détail l'histoire de ce patient, nous n'y reviendrons pas. Nous avouons que ce patient nous a permis de vivre véritablement la maladie carcinoïde ; nous formulons l'espoir de le suivre longtemps, de lui faire encore des investigations notamment sur le plan cardiaque et de le faire bénéficier du traitement chirurgical.

Le malade n°2 est particulièrement intéressant parce qu'il présente une atteinte cardiaque bilatérale en l'absence de tout shunt droit-gauche et en l'absence d'un adénome carcinoïdien bronchique. Le mécanisme de l'endocardose gauche reste encore obscur, mais à notre avis, elle serait due à l'action de la sérotonine qui a échappé à l'action de la mono-amine-oxydase pulmonaire.

Le second intérêt de ce cas est la récurrence de la tumeur au niveau de l'anastomose iléale. En effet, lors de la première opération, la résection segmentaire de l'iléon fut pratiquée en tissu sain (prouvé par l'étude anatomo-pathologique de la pièce opératoire). Or, à l'autopsie, on découvrit une tumeur sur l'anastomose.

Est-ce une récurrence ou une petite tumeur passée inaperçue lors de l'opération ? Nous ne saurions le dire.

Quant à l'observation n°3, il s'agit d'un syndrome carcinoïdien typique avec une tumeur du grêle vue en laparoscopie et à évolution somme toute bénigne. Nous déplorons seulement l'entêtement du patient à refuser toute opéra-

tion qui, à ce stade de la maladie, lui aurait assuré, nous en sommes certain, une longue et calme survie.

Les autres malades sont des personnes âgées ayant respectivement, au moment de l'opération, 75, 59 et 82 ans. Les trois sont porteurs de carcinoïdes de l'iléon distal sténosant la lumière intestinale et infiltrant toute la paroi muqueuse, sous-muqueuse, voire séreuse à deux reprises (observations n°4 et 6) ; une fois la muqueuse est ulcérée (observation n°4), une fois la muqueuse recouvrant la tumeur est épargnée et lisse (observation n°5). Le mésentère, en regard, est infiltré dans les trois observations, il est fibrosé, rétracté chez deux malades (observations n°4 et 6).

On a noté une seule fois des métastases hépatiques (observation n°4) et une fois des métastases ganglionnaires mésentériques confirmées histologiquement (observation n°5).

Les symptômes rencontrés sont les suivants :

Une fois constipation chronique avec des accidents de subiléalus ayant entraîné l'hospitalisation à maintes reprises (observation n°6). Deux fois des crises de douleurs abdominales en coliques avec diarrhées profuses et amaigrissement (observations n°2 et 4) enfin, une fois des douleurs vagues à type de pesanteur dans le bas ventre et découverte d'une masse à l'examen de routine (observation n°5). Cette dernière malade sera d'ailleurs acheminée tout d'abord dans un service de gynécologie avant d'être transférée en chirurgie. Le diagnostic de carcinoïde a été posé après l'opération dans les trois cas ; le dosage du taux de sérotonine dans le sang fait à deux reprises : une fois normal (observation n°5) et une fois augmenté (observation n°4 : taux à 0,55 $\mu\text{g/ml}$, soit 5 fois plus haut que celui de la norme).

L'opération a chaque fois consisté en une résection segmentaire large, emportant les métastases mésentériques. Les suites immédiates ont été pénibles, une fois (observation n°4) avec diarrhées profuses, rebelles, à peine calmées par le déséril. Malheureusement il y a eu une détérioration de l'état général, avec ictus et décès un mois après l'opération. A l'autopsie, on trouve une hémorragie dans la région temporo-occipitale gauche, mais on n'a pas relevé de lésion spécifique de l'endocarde ; pas de métastases hépatiques.

Nous avons revu les deux autres malades récemment, avec un recul respectivement de 4 ans et 9 mois pour l'observation n°5, et de 16 mois pour l'observation n°6. Cette dernière qui, ne l'oublions pas, est porteuse de métastases hépatiques découvertes à l'opération et confirmées d'ailleurs par un scintigramme récent, se porte bien ; elle ne présente en particulier pas de flushes ; la sérotonine dans le sang est à 0,2 $\mu\text{g/ml}$.

L'observation (n°5) de notre collection qui, au moment de l'opération, ne présentait pas de métastases hépatiques, en présente actuellement (scintigramme) et, elle qui n'avait jamais fait de flushes, en fait actuellement. Mais il s'agit encore d'un flush faible, un érythème plutôt de la face et du tronc avec bouffées de chaleur surtout provoquées par des émotions ou la prise d'une gorgée d'alcool. Le test à la réserpine est positif et si le taux de la sérotonine dans le sang est normal (0,03 à 0,04 $\mu\text{g/ml}$) ; la quantité de 5-HIAA éliminée en 24 heures est de 21,9 mg, soit nettement pathologique.

Notre observation n°7 est un ampullome de Vater. La malade présentait depuis un an environ des périodes de diarrhées, de coliques, de prurit rebelle avec ictère. On note encore un amaigrissement de 8 kg. De plus, une neurofi-

bromatose de Recklinghausen et une insuffisance aortique, séquelle d'un rhumatisme polyarticulaire contracté à l'âge de 22 ans. Le diagnostic de carcinoïde est posé par l'histologiste, après excision locale à l'anse électrique. Malheureusement, une atélectasie du poumon droit sur suppuration bronchique entraîna l'exitus malgré une trachéotomie. L'autopsie ne révéla pas de lésions pathognomoniques de l'endocarde : il était lisse partout sans enduit caractéristique, les valves aortiques souples et présence d'une sténose mitrale. En fait, ces lésions cardiaques connues bien avant l'opération étaient des séquelles de l'atteinte rhumatismale.

II - CARCINOIDES APPENDICULAIRES

Ce groupe comprend 15 observations ; le diagnostic de carcinoïde a toujours été posé par l'histologiste.

L'âge des malades varie entre 16 et 75 ans. La majorité d'entre eux est jeune, mais nous relevons 3 malades âgés respectivement de 43, 61 et 75 ans. Les femmes sont plus nombreuses (10 cas).

Les plaintes duraient de quelques jours à 6 mois pour la plupart des malades ; une seule fois elles s'étendaient sur deux ans (observation n°16).

Les diagnostics pré-opératoires retenus se répartissent comme suit :

- 9 syndromes douloureux de la fosse iliaque droite ;
- 5 appendicites aiguës ;
- 1 tumeur de la valvule de Bauhin (observation n°24).

En fait, les signes cliniques observés sont les suivants : douleurs vagues ou "piquées" dans la fosse iliaque droite chez des malades

sans antécédents digestifs ou urinaires à neuf reprises ; cinq fois douleurs plus violentes dans la fosse iliaque droite avec nausées ; deux fois signes de péritonisme avec vomissements et fièvre (observations n°22 et 23) ; une fois (observation n°24) constipation opiniâtre et masse dans le Douglas à droite ; dans l'observation n°14, on note une symptomatologie de lithiase biliaire avec douleurs sous-costales droites, intolérance alimentaire pour les graisses et le chocolat et syndrome douloureux de la fosse iliaque droite.

A l'opération, on trouve :

- 6 fois un appendice normal
- 1 fois un appendice neurogène (observation n°16)
- 2 fois un appendice légèrement hyperémié (observations n°11 et 12)
- 3 fois l'appendice était tuméfié, plus ou moins turgescent (observations n°19, 20, 21)
- 1 fois l'appendice était gros, phlegmoneux (observation n°22)
- 1 fois l'appendice était nécrotique, rétro-caecal, perforé (observation n°23).

La tumeur était toujours localisée à la pointe, sauf dans deux observations (observations n°20 et 24), et une fois nous avons trouvé une double localisation : appendiculaire et à la valvule de Bauhin (observation n°24).

L'histologie nous apprend :

1. Pour les cas qui se présentaient comme un syndrome douloureux de la FID : 2 extensions locales réduites à des infiltrations des différentes couches de la paroi appendiculaire (observations n°12 et 16).
2. Dans le groupe des appendicites aiguës : 2 fois infiltration de toute la paroi (observations n°20 et 21).

3. Enfin, une fois l'infiltration remontait jusqu'à la base d'implantation de l'appendice (observation n°24).

Les traitements furent : 11 appendicectomies d'urgence, 2 appendicectomies à froid (observations n°11 et 18), une appendicectomie en passant pour syndrome douloureux chronique de la fosse iliaque droite à l'occasion d'une cholécystectomie pour lithiase vésiculaire (observation n°16); un seul cas nécessita une hémicolectomie droite avec anastomose termino-terminale iléo-transverse pour une double localisation du carcinoïde (observation n°24).

DISCUSSION

Nous avons groupé ci-dessus 24 observations de carcinoïdes du tube digestif opérés ces 15 dernières années à l'Hôpital Cantonal de Lausanne. Parmi eux, 4 malades sont décédés. Tout d'abord dans l'observation n°4 : carcinoïde de l'iléon distal réséqué, le malade décéda quelques semaines après l'intervention d'une hémorragie cérébrale confirmée par l'autopsie. Nous rappelons que ce malade était un hypertendu connu et traité bien des années avant la découverte du carcinoïde.

Le second est une femme, atteinte d'ampullose de Vater qui mourut rapidement d'atélectasie du poumon droit sur suppuration bronchique. Cette malade présentait en outre des lésions du coeur (insuffisance aortique et sténose mitrale) connues avant l'hospitalisation (observation n°7).

Le troisième est une femme âgée (observation n°24), diabétique connue qui décéda 4 mois après hémicolectomie droite. Suppuration de paroi qui semblait entretenue par un abcès abdominal, mais l'état général était si déficient qu'une exploration chirurgicale fut ju-

gée inutile. L'autopsie étant refusée par la famille, nous n'avons eu aucun renseignement précis sur la cause immédiate de la mort. En revanche, pour les 2 autres exitus, une autopsie a été faite ; mais si chaque fois elle nous a permis de savoir la cause de la mort (hémorragie cérébrale dans le premier cas (observation n°4) et atélectasie du poumon droit avec défaillance cardiaque dans le second cas (observation n°7), elle ne nous apporta aucun renseignement sur les lésions particulières dues au carcinoïde. L'endocarde dans les 2 cas était lisse, exempt de tout enduit pauci-cellulaire caractéristique des atteintes cardiaques des carcinoïdes. Si des lésions valvulaires étaient présentes dans l'observation n°7 (valve de la mitrale soudée, dure, calcifiée), elles étaient uniquement dues à l'atteinte rhumatismale polyarticulaire contractée à l'âge de 22 ans.

Chez les 3 malades autopsiés, on ne découvrit aucune atteinte rénale, due à une éventuelle endartérite carcinoïdienne.

En réalité, ces faits ne devraient pas nous étonner outre mesure puisque nous savons que les lésions de l'endocarde, lors des carcinoïdoses, n'apparaissent que dans des conditions très précises : hyperproduction de sérotonine par la tumeur ou ses métastases et action durable pendant des années de cette hormone sur l'endocarde. Nous nous expliquons donc facilement l'absence de lésions dans le cas de l'ampullome qui ne s'était manifesté que pendant une année seulement. Mais nous déplorons dans ce cas que l'on ait omis de doser la sérotonine et son métabolite qui, en fait, n'aurait pas été très élevée, puisque la maladie ne s'est manifestée que pendant un an et qu'on n'a pas trouvé de métastases hépatiques à l'opération.

L'autre, observation n°4, est moins claire. La sérotonine dans le sang était à $0,55 \mu\text{g/ml}$ soit 5 fois la valeur normale. De plus, la ma-

ladié évoluait depuis 3 ans et là aussi on n'avait pas trouvé de métastases hépatiques.

Nous concluons que la sérotonine seule, même à des taux très élevés, ne peut provoquer des lésions de l'endocarde ; une évolution de 3 ans est insuffisante pour l'apparition de telles lésions.

Enfin, le 4^e malade (l'observation n°2 de notre collection), connaîtra un répit plus long puisque, opéré en 1961, il ne mourra qu'en 1964 d'insuffisance cardiaque.

En effet, après une résection segmentaire de l'iléon en 1961 pour carcinoïde sténosant, ce n'est que 3 ans plus tard que ce malade présentera pour la première fois un syndrome carcinoïdien complet avec diarrhées, dyspnée d'effort et flushes. Ce dernier signe passait inaperçu subjectivement. Une laparoscopie, en 1964, montrait des métastases hépatiques. Nous signalons qu'il n'y a pas eu d'autre laparoscopie précédente et que le foie n'a pas été non plus exploré méticuleusement lors de l'intervention de 1961. Mais il est probable que ces métastases existaient déjà à l'époque, si ce n'est en totalité du moins en partie. La mort est due à une insuffisance cardiaque sur sténose double à la fois mitrale et tricuspидienne directement liées à une atteinte typique de la carcinoïdose.

Les 20 observations restantes (4 carcinoïdes iléaux, un de Meckel, un du rectum et 14 appendiculaires) sont en vie et vaquent à leurs occupations.

Nous avons relaté en détail l'histoire de l'observation n°1 de notre collection, nous n'y reviendrons pas. En revanche, pour les malades n°5 et 6, que nous avons revus tout récemment, elles ont actuellement un recul de 5 ans et de 3 ans. La seconde malade (observation n°6), porteuse de métastases hépatiques (confirmées à l'opération) se porte parfaite-

ment bien. En revanche, la première (observation n°5) qui ne présentait pas de métastases hépatiques au moment de l'opération, se plaint actuellement de diarrhées et fait de petits flushes ; le scintigramme hépatique montre des lacunes métastatiques et elle élimine une quantité de 21,9 mg/24 heures de 5-HIAA, soit plus de deux fois la valeur normale. Signalons que cette malade présentait d'énormes métastases mésentériques (de la grosseur d'une orange), mais entièrement réséquées. De plus, le segment intestinal réséqué mesurait 30 cm. La résection a-t-elle été insuffisante ? Ou bien y a-t-il un autre carcinoïde du grêle ayant échappé à la vigilance du chirurgien ? C'est possible étant donné la petitesse des carcinoïdes du grêle et l'éventualité assez fréquente de localisations multiples signalées par de nombreux auteurs. Ou encore une métastase hépatique serait-elle passée inaperçue ?

Quant aux 14 carcinoïdes appendiculaires, ils sont contrôlés régulièrement et se portent bien.

Relevons pour mémoire que dans ce groupe, il n'y avait pas de cas où l'infiltration tumorale dépassait les limites de la paroi appendiculaire.

Terminons notre commentaire en signalant que le malade n°3 est plus ou moins toujours en état de subiléus chronique. Entêté, il refuse toute intervention.

CONCLUSIONS

-:-

Nous avons résumé 24 observations de carcinoïdes digestifs traités ces 15 dernières années à l'Hôpital Cantonal de Lausanne, dans le Service universitaire de chirurgie du Professeur SAEGESSER.

Nous avons passé en revue l'historique, la clinique et la physiopathogénie de cette curieuse maladie qu'est la carcinoïdose. Nous avons résumé en outre l'évolution des différentes théories émises à son propos depuis les descriptions magistrales des auteurs suédois et suisses dans les années 1952-1953.

Nous ne saurions prétendre résoudre le problème de la carcinoïdose, mais, conscient de ce que la médecine ne progresse que par l'accumulation et la confrontation d'observations nombreuses, nous versons les nôtres au dossier déjà important des tumeurs carcinoïdes.

Entoute objectivité, nous constatons avec regret que le problème des carcinoïdes, après avoir connu un bond spectaculaire dans les années 1952-1953, reste depuis lors en veilleuse, presque stationnaire.

Nous ne savons toujours pas pourquoi les cellules de Kultschitzky donnent naissance aux carcinoïdes, comme nous ignorons d'ailleurs presque tout de la génèse des proliférations tumorales en général. Nous sommes encore incapable d'affirmer si la sérotonine constitue l'unique hormone agissante dans la carcinoïdo-

se ou si, comme l'avancent timidement certains auteurs, le rôle de la sérotonine est modéré, le véritable responsable étant encore à découvrir.

En revanche, nous sommes certain que les différentes manifestations morbides qui constituent le syndrome carcinoïdien n'apparaissent que lorsqu'il existe des métastases hépatiques sécrétantes et seulement dans ces cas-là.

Cependant, nos connaissances actuelles sur le rôle physiologique de la sérotonine sont encore trop fragmentaires pour qu'il nous soit possible d'envisager son rôle pathologique en dehors de la carcinoïdose.

Dans la carcinoïdose, certains faits tels que les atteintes cardiaques, surtout les atteintes du coeur gauche, en l'absence de tout shunt droit-gauche ou en l'absence de toute trace d'adénome carcinoïdien bronchique, ne peuvent se comprendre à notre avis qu'à la lumière de l'action de la sérotonine qui a échappé à l'action destructrice de la mono-amine-oxydase pulmonaire lors du passage du sang dans les poumons. On peut penser que la mono-amine-oxydase pulmonaire, dont la quantité est variable sans aucun doute avec les individus, n'arrive pas toujours à cataboliser complètement toute la sérotonine circulante, surtout lorsque celle-ci est produite en masse par la tumeur primitive et les métastases hépatiques. Ainsi, une partie de cette sérotonine active n'ayant fait au fond que transiter à travers les poumons, sans y subir aucune modification, viendra provoquer l'endocardose du coeur gauche.

Un autre chapitre sur lequel il est essentiel d'insister est celui du traitement des carcinoïdoses. Ce traitement doit être médico-chirurgical. Le traitement chirurgical doit être basé sur l'idée maîtresse que le carcinoïde n'est pas une tumeur bénigne comme on serait

tenté de le penser, mais une tumeur ayant une potentialité maligne indiscutable. Il faut par conséquent que la résection soit large, emportant les métastases ganglionnaires. Cette résection doit être complétée chaque fois qu'il est possible d'une hépatectomie partielle enlevant le maximum de métastases. Le parenchyme hépatique restant est toujours capable d'assurer convenablement ses fonctions internes. On n'augmentera pas la survie en supprimant les métastases hépatiques, mais on apportera sûrement plus de confort au malade.

Le traitement médical doit compléter le traitement chirurgical. Il en est encore à ses débuts. De tous les antisérotoniniques, seuls la chlorpromazine et le déséril sont efficaces ; ils atténuent la dyspnée, diminuent l'intensité des flushes et suppriment parfois les diarrhées.

Souhaitons que l'avenir nous apporte des drogues plus efficaces.

Enfin, à notre connaissance, le traitement chirurgical des lésions cardiaques de la carcinoidose n'a jamais été tenté. Le pronostic mortel de ces lésions, en dépit de leur lente évolution d'une part, les progrès actuels de la chirurgie cardiaque, d'autre part, devraient inciter les médecins à remettre leurs malades entre les mains du chirurgien.

Terminons en rappelant que les autres traitements : isotopes radioactifs, injections d'or colloïdal, radiothérapie sont sans intérêt : leur effet, est minime, il est toujours passager. Quant au régime pauvre en tryptophane, on ne saurait en attendre de guérison.

Vu :
Le Président :
Signé : J. PATEL

Vu :
Le Doyen :
Signé : G. CORDIER

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

-:-

- ALBOTT G., NEZELOF C., PREVOST A.G. - Tumeurs
carcinoïdes du bulbe duodénal
Arch.Mal.App.Digest. T.44, n°4, avril 1955
- ADAMSON J.E., POSTLETHWAIT R.W. - Carcinoid tu-
mors of the gastro-intestinal tract
Annals of Surgery. V.148, n°2, p.239-248,
août 1958
- ADICOFF A., ALEXANDER C.S., DAVIS R.B. - Seroto-
nin concentration in mixed venous and ar-
terial blood in malignant carcinoid syn-
drome
Circulation T.26, p.681, 1962
- AHLGREN M., WIKLANDER O. - Urinary 5-HIAA and
treatment of carcinoid of the rectum
Report of one case. Acta Chir.Scand.
T.124, p.461-466, 1962
- BACON H.E. - Carcinoid tumors of the rectum
and the colon. Cancer of the colon-rectum
and anal Canl. p.317-331, 1964
- BASSET A., DELARUE J., MOUTIER F. - Carcinoïde
du grêle avec métastase hépatique
Arch. Mal.App. Digest., T.33, n°3-4,
p.63-66, 1944
- BERGONIGNAN, SCILHEAN A. - La place des anti-
sérotoniniens dans le traitement des mi-
graines et des céphalées vasomotrices
Presse Médicale, T.68, n°56, 17 déc. 1960
- BIORK G., AXEN O., THORSON A. - Unusual cyanosis
in a boy with congenital pulmonary stenosis

- and tricuspid insufficiency. Fatal outcome after angiography
Amer. Heart J., n°1, p.143-147, 1952
- BLECHEN N.M.- Precipitation by fatty food of systemic disturbance from argentaffinoma
Lancet, 31 déc. 1955, p.1362
- BRAUN K., STERN S. - Le rôle de l'excitation des récepteurs chimiques dans la réaction de la pression artérielle à la sérotonine
Angiologie, n°6, p.5-11, nov.déc. 1962
- CARTIER P. - Physiologie et biochimie de la sérotonine
Sem. Hôp. Paris, p.665, 4 mars 1958
- CARTIER P., MOREAU J. - Notes techniques sur la détection et le dosage de la sérotonine et de ses métabolites. Sem. Hôp. Paris, p.670, 4 mars 1958
- CATTAN R., NALLET J., LIBESKIND M., HABIB R., PARIENTE Ph. - Carcinoïde de l'estomac et anémie de Biermer
Arch. Mal. App. Digest. T.44, p.926-928, 1955
- CERLETTI A. - Biochimie, physiologie et pharmacologie de la 5-hydroxytryptamine
Méd. et Hyg., n°396, p.228-231, mai 1958
- COURTY L., MASFRAND M. - Les tumeurs carcinoïdes sécrétantes du tube digestif
Annales de Chir. n°19-20, oct. 1963
- De GEMRES L., de FOSSEY M. - La sérotonine, un nouveau médiateur chimique
Presse Médicale, T.84, n°46, juin 1956
- DECKER P. - Un cas de carcinoïde du grêle
Revue Méd. Suisse Romande, T.48, p.145, 1928
- DEPARIS, SORS Ch. - Les carcinoïdes sécrétants d'origine bronchique
Presse Médicale, T.70. n°25, p.1261-1264, mai 1962

DETRIE Ph. - Les tumeurs argentaffines à activité endocrinienne
Presse Médicale, T.42, p.1138, 1956

DICKSON J.A. - Métastases rétro-péritonéales d'une tumeur dite carcinoïde de l'intestin grêle
S.G.O. T.82, n°6, p.675-681, juin 1946

Von DOZENT, GEROK W. - Karzinoïd und Karzinoid-syndrom. Klinik der Gegenwart. Handbuch der Praktischen Medizin. p.641-686,
München-Berlin, Okt. 1964

DRAPANOS Th., McDONALD J.C., STEWART J.D. - Serotonin release following instillation of hypertonic glucose in the proximal intestine
Annals of Surgery, vol.156, n°4, oct.1962

EISEMAN B., BRYANT L., WALTUCH Th. - Metabolism of vasomotor agents by the isolated perfused lung
J. of Thor. Cardiovasc. Surg. vol.148, n°5, nov.1964

FRASER I. - Argentaffinoma (carcinoid tumor) with cyanosis
Lancet, p.174-175, juillet 1955

GAUTHEY A.P. - Contribution à l'étude des carcinoïdes avec syndrome vasomoteur. Présentation d'une observation de carcinoïdose
Thèse, Paris 1958

GEOFFROY Y. - Tumeur carcinoïde du grêle avec syndrome collapsus-flush. 1ère observation française
Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, T.73, p.254, 1957

GEOFFROY Y. - Une nouvelle maladie endocrinienne métabolique. La carcinoïdose
Entretiens de Bichat. Médecin, 1958

- GEOFFROY Y., JOUANNEAU P., LAUMONIER R.,
LAGUERRIERE R., SCHRUB - Etude clinique physio-
siopathologique. Particularités anatomo-
pathologiques histochimiques d'un carci-
noïde métastatique avec syndrome vasomo-
teur, et orientation thérapeutique
Sem. Hôp. Paris, n°11, p.647-664 et
673-674, mars 1958
- GOSSET A., MASSON P. - Tumeurs endocrines de
l'appendice
Presse Médicale, p.237, mars 1914
- GOWENLOCK A.H., PLATT D.S., CAMPBELL A.C.P.,
WORNSELEY R.G. - Oat-cell carcinoma of the
bronchus secreting 5-hydroxytryptophan
Lancet p.304-306, févr. 1964
- HALLÉN, ACKE - Fibrosis in carcinoid syndrome
Lancet, p.746-747, avril 1964
- HARPER H.A. - Biochemistry of Serotonin. Diseases
of the Colon and Rectum, vol.7, n°2,
p.83-86, mars-avril 1964
- HARWELL W., BUTTERICK O.D. - Massive liver
resection for control of severe vaso-motor
reactions secondary to malignant carcinoid
Annals of Surgery, vol.149, n°5, p.641-647,
1959
- HIGHTON T.C., GARRET M.F. - Some effects of
Serotonin and related Compounds on Human
Collagen
Lancet, p. 1234-1236, juin 1963
- HEDINGER Ch. - Le syndrome carcinoïdien de la
sérotonine
Méd. et Hyg. n°396, p.227-228, mai 1958
- ISLER, HEDINGER Ch. - Metastasierendes Dünndarm-
carzinoid mit schweren vorwiegend das
rechte Herz betreffenden Klappenfehlern
und Pulmonalstenose. Ein eigenartiger
Symptomkomplex . Schweiz. Med. Wochenschr.,
83:4, 1953

- JOHNSON L.P., SLOOP R.O., JESSEPH J.E.,
HARKINS H.N. - Serotonin Antagonists in experimental and Clinical "Dunsping"
Annals of Surgery, vol.156, n°4, oct.1962
- KRAVETZ R.E., BALSAM T., JIMENEZ F.A. -
Tumeurs carcinoïdes développées sur un diverticule de Meckel
Amer. J. Gastro-enterology, vol.37, n°3, p.277-282, 1962
- KLAMBER L.D. - Massive gastro-intestinal hemorrhage due to carcinoid of the ileum
New-York J.Med. T.61, p.3519-3521, oct. 1961
- LANDROE, CHRISTENSEN E. - Occurrence of Argentaffin Cells in the stomach and duodenum in cases of Pernicious anemia
Acta Med. Scand. vol.150, Fasc.5, p.369-375, déc. 1954
- LANGEMANN H.
Amino-Acid-decarboxylase and amine oxydase in carcinoid tumor
Clinical Symposium Ciba-Londres 1 et 2 avril 1960, p.153-160
- LEMBER F. - Carcinoids and the significance of 5-hydroxytryptamine
Clinical Symposium Ciba-Londres 1 et 2 avril, p.147-152, 1960
- LENNARD J., SNOW - Metastasising carcinoid tumors. Gastroenterologie, T.85, p.169-174, 1956
- LEVINE R.J., ELSAS L.J., DUVALL C.P. - Malignant carcinoid tumors with and without flushing
J.A.M.A. vol. 186, n°10, déc. 1963
- MCDONALD R.A. - A study of 356 carcinoids of the gastro-intestinal tract. Report of 4 cases of the carcinoid syndrome
Amer. J. Med. p.867-876, déc.1956

- MAGDELAINE M.C., DREUSE C., BONVARLET A.,
LEGER L. - La sérotonine dans l'hypertension
portale. Les modifications dans le sang
avant et après dérivation portale chirurgi-
cale
Presse Médicale, T.70, n°1, janv. 1962
- MARKEL S.F., ABELL M.R. - Neoplasms of bronchus
commonly designed as adenomas
Cancer, vol.17, n°5, p.590-608, may 1964
- MASSON P. - Appendicite neurogène et carcinoï-
des. Annales d'anat .path. n°1, p.3,
1924
- MILLMAN S. - Tricuspid stenosis and pulmonary
stenosis complicating carcinoid of the
intestine with metastases to the liver
Amer. Heart J., 1943, 25, 391
- MOULONGUET - Carcinoïdes de l'intestin grêle
Arch.Mal. App.Digest., T.33, n°1-2,
janv.févr. 1944
- MOULONGUET, DEBRAY M., DOBKEVITCH S. - Carci-
noïdes de l'intestin grêle
J. de Chir. T.58, p.161-178, 1941
- MULLER B., CHARMION J. - Contribution à l'étude
des carcinoïdes de l'estomac
J. de Méd. de Lyon, p.247-260, mars 1958
- PAGE I.H., UDENFRIEND S. - Argentaffinoma as
endocrine tumor
Lancet, p.199, janv. 1955
- PAGE I.H. - Cardio-vascular actions of Sero-
tonin. Clinical Symposium Ciba-Londres,
1-2 avril 1960, p.93-108
- PATEL J.C. - Les carcinoïdes du rectum
Presse Médicale, T.72, n°51, nov. 1964
(Résumé des observations de F. POTET
et A. LAMBLING)
- PEARSON C.M., FITZGERALD P.J. - Carcinoid tu-
mors re-emphasis of their malignant nature.
Review of 140 cases. Cancer, vol.2,
p.1005, 1949

- PEART W.S., ROBERTSON J.I.S., ANDREWS T.M. -
Facial flushing produced in patients with
carcinoid syndrome by intravenous adrena-
line and noreadrenaline
Lancet, oct. 1959, p.715-716
- PESKIN G.W., ORLOFF M.J. - A clinical study of
25 patients with carcinoid tumors of the
rectum. S.G.O., T.109, p.673, 1959
- PICKFORD M. - The effect of 5-hydroxytryptamine
on renal circulation and function
Clinical Symposium Ciba-Londres, 1-2 avril
1960, p.109-115
- PICARD R., KERNEIS J.P., BUINEAU Y. - Aspects
modernes des carcinoides gastro-intesti-
naux. Arch. Mal. App. Digest., T.45,
n°10, oct. 1956
- PINSKY H.J. - Carcinoid of the Duodenum
Med. Radiography and Photography published
by Kodak Company, vol.39, n°1, p.11-13,
1963
- PONTES J.F., POLAK M. - Clinical Symposia
(Summit). Vol.12, n°4, august-sept-oct.
1960
- OATES J.A., MELMON K., SJOERDSMA A.
GILLESPIE L., MASON D.T. - Release of a Kinin
peptide in the carcinoid syndrome
Lancet, p.514-517, mars 1964
- RAVINA A. - La sérotonine et ses antagonistes
Presse Médicale, T.70, n°33, juillet 1962
- RICHARD R., BICKEL WARNER - Serotonin produc-
tion by bronchial adenoma without carci-
noid syndrome
J.A.M.A. vol.178, n°13, p.1175, déc.1961
- ROBERTS W.C., SJOERDSMA A. - The cardiac di-
sease associated with the carcinoid syn-
drome (carcinoid heart disease)
Amer.J. of Med., vol.36, janv. 1964

- ROBERTSON J.I.S., ANDREUS T.M. - Free Serotonin
in human plasma quantitative and qualita-
tive estimation
Lancet, p.578-580, mars 1961
- ROSENBERG J.C. - Circulating serotonin and
catecholamine following occlusion of the
superior mesenteric artery
Annals of Surgery. vol.160, n°6, déc.1964
- SAEGESSER F., HOFSTETTER J.R., MAHAIM C. -
Syndrome carcinoïdien. Carcinoïde malin
de l'intestin grêle avec métastases
Helv. Chir. Acta, vol.26, Fasc.4,
p.319-333, 1959
- SANDERS R.J., AXTELL H.K. - Carcinoids of the
gastrointestinal tract
S.G.O., vol.119, n°2, p.369-380, août 1964
- SEYMOUR J.G. - Serotonin metabolism and the
carcinoid syndrome
Principles of Internal Medicine, p.753-758,
Harrisson, 4e édition
- SCHNEXKLOTH R.E., PAGE I.H., CORCORAN Y.C. -
The malignant carcinoid syndrome
Circulation, vol.19, p.766-772, may 1959
- SCHNEIDER S. - Les adénomes bronchiques
Méd. et Hyg., n°20, p.676-677, 1962
- SCHWEIZER W.F., GLOOR F. - Carcinoid heat
disease with left sided lesions
Circulation, vol.29, p.253-257, fév.1964
- SHORB P.E., McCUNE W.S. - Carcinoid tumors of
the gastrointestinal tract
Am.J. Surg. vol. 107, p.329-336, fév.1964
- SLUYS VEER J.V., CHOUFOER J.C., QUERIDO A.,
VANDER HEUL R.O., HOLLANDER C.F., RIPSEL T.G.
Metastasising islet-cell tumor of the
pancreas associated with hypoglycaemia
and carcinoid syndrome
Lancet, p.1416-1419, juin 1964

- SOULIE P., DI MATTEO J., VERNANT P., SAVIER Ch.
Etude clinique et hémodynamique d'une observation de carcinoïde digestif compliquée de rétrécissement tricuspïdien
Arch. Mal. du Coeur, sept. 1960
- SOUPAULT R. - Carcinoïde de l'iléon terminal
Arch. Mal. App.Digest. T.33, n°3-4, p.62-63
- SORS C. - Les carcinoïdes bronchiques. Cahiers du collège de Médecine, T.4, n°2, p.119-122, 1963
- STEWART W.H. - Carcinoid tumors presenting with acute abdominal signs
Annals of Surgery, vol.154, n°6, p.112-120, déc.1961
- STEGER V.C., SETTE P. - Experimenteller Beitrag zur Kenntnis des Karzinoid-syndroms. Ueber die nach gleichzeitiger experimenteller Verabreichung von 5-hydroxytryptamins und hyproniazid hervorgerufenen Veränderungen an Lungen, Nieren und Leber. Helv.Chir. Acta, vol.31, n°1964, p.508-518
- STOUT A.P. - Carcinoid tumors of the rectum derived from Erspamer's pre-enterochrome cells. Am.J. Path.18, 993, 1942
- STUART H.Q., BADER G., BERG J.W. - Carcinoid tumors of the rectum
Diseases of the colon and rectum, vol.7, n°3, p.197, 1964
- TEUVO K.I., LARMI - Gastrointestinal carcinoid tumors. Acta Chir. Scand. T.124, p.434-443, 1962
- THORSON A.H. - Studies on Carcinoid disease
Acta Med. Scand. Suppl. 334, T.161, 1958
- WARREN K.W., COYLE E.B. - Carcinoid tumors of the gastro-intestinal tract
Amer.J. Surg. T.82, n°3, p.372-377, 1951

- WILLOX STUART - Carcinoid tumors of the appendix in childhood
Brit.J.Surg. vol.51 , n°2, p.110-113,
févr. 1964
- SAMSON WRIGHTS - Applied physiology. 10ème
édition, 1961
5-hydroxytryptamine (serotonine-enteramine)
p.514-516
- WEST & TODD - Tryptophan metabolism
Text-Book of Biochemistry, p.1104, 1961
- LEWIS G.P. - London 1958 : 5-Hydroxytryptamine
Proceedings of Symposium held in London
on 1 and 2 april 1957
- HORIZONS MEDICAUX - Les cardiopathies carcinoides, n°88, janv. 1962

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-

